

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann

EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DAS NEUE LOKALANÄSTHETIKUM

GRAVOCAIN (BAYER)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HANNELORE SOBANSKI-BREUER

Zahnärztin

Witten/Ruhr

1958



Dekan: Prof. Dr. Lossen

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Februar 1959

Datum des Diploms 4. Feb. 1959

MEINEN
LIEBEN ELTERN
IN GROSSER DANKBARKEIT
ZUGEEIGNET

INHALTSÜBERSICHT

Vorbemerkung	1
I. Chemische und physikalische Eigenschaften des GRAVOCAINs	3
Allgemeines	3
II. Die Pharmakologie des GRAVOCAINs	10
(a) Die anästhetischen Eigenschaften	10
Begriffsbestimmung und Allgemeines	10
1) Die Anästhesietiefe	10
Begriffsbestimmung	10
Versuchsmethodik	11
Eigene Methode	15
Versuchsanordnung des Vorversuches	18
Ergebnisse des Vorversuches	19
Versuchsanordnung des Hauptversuches	21
Ergebnisse des Hauptversuches	23
Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren	25
Zusätzliche Ergebnisse des Hauptversuches	26
Abschließende Betrachtungen	28
2) Die Anästhesielatenz (-dauer und -ausdehnung) ..	29
3) Dauer und Ausdehnung von Anästhesie und Anämie	32
Methode	32
Versuchsanordnung	33
Ergebnisse	34
Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren	36
(b) Die Verträglichkeit	36
Begriffsbestimmung und Allgemeines	36
1) Die lokale Verträglichkeit	37
Die Wirkungen im Augenblick der Injektion	37
Die Spätwirkungen	41
2) Die Toxizität	44
Begriffsbestimmung und Allgemeines	44
Methoden zur Toxizitätsbestimmung	47

Methodik der eigenen Untersuchungen	50
Versuchsanordnung	51
Fehlerabschätzung	56
Ergebnisse	58
Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren	60
Die Wirkung der vasokonstriktorischen Zusätze . .	64
Abschließende Betrachtungen	77
Dosierungsrichtlinien	81
 III. Die klinischen Eigenschaften des GRAVOCAINS	83
Allgemeines	83
Die anästhetischen Eigenschaften	85
Die örtliche und allgemeine Verträglichkeit	88
Wirtschaftlichkeit	89
 Zusammenfassung	90
 Tabellarischer Anhang	
Diagrammanhang	
Quellenverzeichnis	

QUELLENVERZEICHNIS

- (1) Meyer, Fritz: Für oder wider das Lidocain. DZZ 12:559, 1957.
- (2) Sauerwein, Ernst: pH-Veränderungen bei alternenden Anästhesielösungen. DZZ 10: 63, 1955.
- (3) Schaumann: Chemie und Pharmakologie der Lokalanästhetika - Ref., geh. auf der 14. Tagung der Dt. pharm. Gesellschaft. Schmerz - Narkose - Anästhesie 11: 161, 1939.
- (4) Ther, Leopold: Über ein neues Lokalanästhetikum der Nirvaninreihe mit großer Entgiftungsgeschwindigkeit (Hostacain). Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 220: 300, 1953.
- (5) Harnisch, Herbert: Das Lokalanästhetikum Hostacain in Experiment und Klinik. DZZ 8: 1224, 1953.
- (6) Rhode: Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyretika, Opiumalkaloiden und Salzen. Arch.f. exp. Path. u. Pharm. 91: 173, 1921.
- (7) Hunter: The toxicity of Xylocaine. Brit. Journal of Anesthesia 23.3. : 153, 1950.
- (8) Goldberg, L. : Pharmacological properties of Xylocaine. Svensk Tandläkare Tidskrift 40: 819, 1947.
- (9) Wiedling, Sten: Contributions to the pharmacology and toxicology of Xylocaine. Acta pharmacol. et toxicol. 8: 117, 1952.
- (10) Schroeder, A. : Praktische Erfahrungen mit Xylocain nach 20 000 Extraktionen. Schweiz. Mschr. Zahnheilkde. 63: 706, 1953.
- (11) Soehring, Klaus: Novocain - seine Wirkung und Anwendung. Die Pharmazie 4: 319, 355, 399, 1949.
- (12) Hatcher, R. A. and C. Eggleston: A contribution to the pharmacology of Novocaine. J. Pharmacol. a. exp. Therapeutics 8: 385, 1916.
- (13) Haggart, J. and L. A. Woods: Mechanism of the depressor action of procaine, lidocaine and cocaine in etherized dogs. J. Pharmacol. a. exp. Therapeutics 103: 345, 1951 - Referat.

- (14) Björn, H. und S. Huldt: The efficiency of Xylocaine as a dental terminal anesthetic compared to that of procaine. Sv. Tandl. Tidsk. 40:1947.
- (15) Ther, Leopold und Herbert Harnisch: Hostacain, ein Leitungsanästhetikum der Nirvaninreihe mit großer therapeutischer Breite. Klin. Wschr. 35:850, 1953.
- (16) Melchior, M.: Über Percain. Dtsche. Mschr. Zahnheilkde. 48:1441, 1930.
- (17) Frank, H.: Vergleichende Untersuchungen über moderne Lokalanästhetika (Zusammenfassung für den Praktiker). DZZ 9:1209, 1954.
- (18) Schüle, Helmut: Klinisch-experimentelle Vergleichsuntersuchungen über die anästhesierende Wirksamkeit einiger neuerer Lokalanästhetika. DZZ 7:1376, 1952.
- (19) Axmacher: Allgemeine Pharmakologie. Berlin, J. Springer, 1938.
- (20) Gärtner, Franz: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain. DZZ 10:1053, 1955.
- (21) Stüben, Johannes: Experimentelle Untersuchungen über Eintritt, Tiefe und Ende der Wirkung bei einigen Lokalanästhetica. DZZ 10:669, 1955.
- (22) Fleisch, A. und M. Dolivo: Untersuchungsmethoden zur Prüfung lokal- und zentralanalgetischer Wirkungen. Helvet. Physiol. Acta 11:305, 1953.
- (23) Koll, Werner und Heinrich Reffert: Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 190:687, 1938.
- (24) Stellmach, R., E. Schröder und Klaus Soehring: Lokal- und zentralanalgetische Effekte am Hundezahn. Arch. Intern. Pharmacodyn. 4:380, 1952.
- (25) Engelter, H., H. Harnisch und R. Martin: Reizmethodik am menschlichen Zahn. Stoma 1:37, 1955.
- (26) Martin, Reinfried und Helmut Schladen: Zur Bestimmung lokalanästhetischer Wirkungen durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn. DZZ 10:1185, 1955.

- (27) Heinroth, H.: Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa. Arch.f.exp.Path.u. Pharm. 116: 245, 1926.
- (28) Hesse, E. und H. Reichelt: Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. Arch.f.exp.Path.u. Pharm. 169: 453, 1933.
- (29) Freund, H.: Zur Pharmakologie der Schmerzstillung. Arch.f.exp. Path.u. Pharm. 180: 209, 1936.
- (30) Werz, Robert von und Rudolf Weber: Über die Chronaxie der Schmerzrezeptoren in den Zähnen. DZW 36: 276, 1933.
- (30) Werz, Robert von: Über die Chronaxie der sensiblen Nervenendigungen im Zahnbein. Arch.f.exp.Path.u. Pharm. 167: 191, 1932.
- (31) Kiessig, Hans-Jürgen und Gerhard Orzechowski: Über die analgetische Wirkung des Dolanthins. Schmerz - Narkose - Anästhesie 13: 49, 1940.
- (32) Kochmann
Arch.f.exp.Path.u. Pharm. 91: 1921.
- (33) Ther, Leopold: Pharmakologische Methoden - zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise. Stuttgart 1949.
- (34) Harnisch, Herbert: Zur Toxizität des Xylocains. DZZ 7: 380, 1952.
- (35) Holler, Werner: Die Toxizität einiger Lokalanästhetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstringentien. DZZ 7: 1198, 1952.
- (36) Schleich, Carl Ludwig: Schmerzlose Operationen. Springer-Verlag 1894.
- (37) Kötz, Karl: Untersuchungen von Mitteln zur lokalen Anästhesie im Quaddelversuch. Diss. Mainz 1952.
- (38) Ekmanner und Persson: Die Mandibularinjektion mit besonderer Berücksichtigung von Xylocain als Lokalanästhetikum. Sv. Tandl. Tidsk. 5, 1951 - Referat Quintessenz Nr. 193, 1952.
- (39) Fischer, Guido: Xylocain, das neue Anästhetikum, eine Spitzenleistung der pharmazeutischen Industrie. DZZ 6: 173, 1951.

- (40) Holler, Werner: Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration in der Lokalanästhesie. DZZ 8: 701, 1953.
- (41) Rosenthal
Dtsch. Stomatologie H. 3, 1951.
- (42) Pöppel, I. und E. Mankel:
Dtsch. Stomatologie 4: 88, 1951.
- (43) Korkhaus, G.: Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen.
C. Hanser-Verlag, München 1: 13, 1950 und 12: 30, 1952.
- (44) Schubert: Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen.
C. Hanser-Verlag, München 12: 147, 1952.
- (45) Sauerwein, Ernst: Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vorträgen. C. Hanser-Verlag, München 12: 189, 1952.
- (46) Sauerwein, Ernst: Zur Frage der Toxizitätsveränderung eines Lokalanästhetikums durch Hyaluronidase. DZZ 7: 1214, 1952.
- (47) Soehring, Klaus: Pharmakologie für Zahnärzte. Verlag Zahnärztliche Welt, Konstanz 1951.
- (48) Harnisch, Herbert: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Anästhetikum Melaesthin. DZZ 6: 886, 1951.
- (49) Harnisch, Herbert: Die örtliche Betäubung unter Zusatz von 1-Noradrenalin. DZZ 7: 895, 1952.
- (50) Holler, Werner: Vergleichende Untersuchungen einiger Vaso-konstringentien. DZZ 9: 505, 1954.
- (51) Kantorowicz, A.: Klinische Zahnheilkunde. Verlag H. Meusser, Berlin 1924.
- (52) Fischer, Guido: Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1951.
- (53) Gaza, von und Brandt: Beziehung zwischen Wasserstoffionen-konzentration und Schmerzempfindung - 1. Mitteilung.
Klin. Wo. 5: 1123, 1926.
- (54) Lingmann, H. G.: Die Anästhesie bei Entzündungen im Mund-Kiefergebiet. DZW 39: 305, 1936.
- (55) Grotheguth: Vergleichende Untersuchungen über die frische und fertige Lösung zur Lokalanästhesie. DZW 36: 33, 59, 82, 1933.

- (56) Mössinger, Edith: Z 1, ein neues Lokalanästhetikum.
Diss. Mainz 1951.
- (57) Lazarus, M.: Xylocain, ein neues Lokalanästhetikum.
ZW 5: 559, 1950.
- (58) Adler, Peter und Joseph Uri: Zahnärztliche Lokalanästhesie -
ihre physiologischen und pharmakologischen Grundlagen.
Carl Hanser-Verlag, München 1952.
- (59) Winter, L.:
Dent. Cosmos, 6: 545, 1931.
- (60) Sieben, W.:
Schweiz. Med. Wschr. 79: 584, 1949.
- (61) Frunder, H.: Die pH-Veränderungen des lebenden Gewebes bei
Tätigkeit und Entzündung. Die Pharmazie 4: 399, 1949.
- (62) Frunder, H.: Die Entzündung im Spiegel des Gewebs-pH.
Die Pharmazie 4: 492, 1949.
- (63) Tracksdorf, Herbert: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain.
DZZ 10: 1494, 1955.
- (64) Sonnabend:
Zahnärztliche Rundschau 63: 456, 1954.
- (65) Hauser, Paul: Erfahrungen mit Hostacain.
DZZ 10: 1492, 1955.
- (66) Axhausen: Allgemeine Chirurgie in der Zahn-, Mund- und Kiefer-
heilkunde. Lehrbuch 1949.
- (67) Kranz, Peter Paul: Chirurgie des praktischen Zahnarztes.
J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1949.
- (68) Holler, Werner:
ZR 6: 154, 1954.
- (69) Hattemer, Adam Josef:
ZR 14: 428, 1954.
- (70) Hauser, Paul: Nekrosen nach örtlicher Betäubung - ein Kunstfehler.
DZZ 10: 1751, 1955.

- (71) Stüben, Johannes: Experimentelle Untersuchungen über die Toxizität einiger Lokalanästhetika. DZZ 9 : 1344, 1954.
- (72) Klotz, A. : Les accidents mortels de l'anesthésie locale.
Jouve & Cie., Paris 1929; Referat: Zentralorgan ges.Chirurgie 45 : 846, 1929.
- (73) Møller, Knud O. : Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie.
Verlag Benno Schwabe & Co., Basel 1953.
- (74) Harnisch, Herbert: Toxizität und Dosierung der Präparate zur örtlichen Betäubung.
J. Int. Ass. Dent. Stud. 1 : 55, 1953.
- (75) Harnisch, Herbert: Zur Toxizitätsprüfung der Lokalanästhetika im Tierversuch. Dtsch. ZMK-Heilkunde 19 : 126, 1953.
- (76) Häupl: Lehrbuch der Zahnheilkunde.
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München, 1953.
- (77) Eichholtz: Lehrbuch der Pharmakologie.
Springer-Verlag, Berlin, 1958.
- (78) Harnisch, Herbert und Adam Josef Hattemer: Zur Toxikologie lokalanästhesierender Mittel. DZZ 6 : 293, 1951.
- (79) Rubner, Max: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung.
F. Deuticke-Verlag, Wien 1902.
- (80) Oelkers, H. - A. : Zur Frage der Entgiftung der Lokalanästhetika, insbesondere durch Adrenalin.
Arch. f. exp. Path. und Pharm. 196 : 493, 1940.
- (81) Kärber, G. : Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 162 : 480, 1931.
- (82) Behrens, B. : Zur Auswertung der Digitalisblätter im Froschversuch.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 140 : 137, 1929.
- (83) Behrens, B. und G. Kärber: Wie sind Reihenversuche für biol. Auswertungen am zweckmässigsten anzuordnen ?
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 177 : 379, 1935.

- (84) Harnisch, H. und E. Nocke: Über Toxizitätsunterschiede von 2- und 4 %igen Novocain-Lösungen bei submucöser Injektion. D. Zbl. 8:49, 1954.
- (85) Schmuziger, P.: Schweiz. Mschr. Zahnhlk. 58:631, 1948.
- (86) Schmuziger, P.: Schweiz. Mschr. Zahnhlk. 60:317, 1950.
- (87) Schmuziger, P.: Die lokale und allgemeine Anästhesie der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde unter Berücksichtigung d. tägl. Praxis. Huber-Verlag, Bern, 1951.
- (88) Böhmer, Hein und Schwenzer: Zahnärztliche Reform, H. 7/8:131, 1954.
- (89) Simon, B.: Kongreßbericht IX. FDI-Kongr. Fogorv. Szle 44:97, 1951.
- (90) Everett, F.G.: J. dent. Res. 28:204, 1949.
- (91) Mathis: Die gekoppelte Anästhesie. Z. Stom. 49/6; Ref. Tretter DZZ 6:155, 1951.
- (92) Port-Euler: Lehrbuch der Zahnheilkunde. 6. Aufl., J.F. Bergmann-Verlag, München 1951.
- (93) Hesse-Lendle-Schön: (Schön, Fritz): Theorie und Praxis der allg. Anästhesie. Carl Hanser-Verlag, München, 1952.
- (94) Wiedling, Sten: Die Beeinflussung des Blutdruckes durch mit Vaso-konstriktoren kombinierte Lokalanästhetika. DZZ 9:1298, 1954.
- (95) Schaumann: Versuche über die gegensätzliche Beeinflussung der Resorption und resorptiven Wirkung von Novocain und Suprarenin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 198:305, 1941.
- (96) Fußgänger und Schaumann: Über ein neues Lokalanästhetikum der Nirvaninreihe (Pantocain). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 160:53, 1931.
- (97) Rohkrämer: Zur Frage der toxischen Wirkung der Lokalanästhetika. Z. f. d. ges. inn. Med. 532, 1948.

- (98) Roselli, M. und O. Cavelli: Azione di potenziamento del cloridrato di para-amino-benzoil-dietyl-amino-etanolo (Resorcaina) sugli effetti vascolari dell' adrenalina endovenosa.
Minerva Medica 40: 881, 1949.
- (99) Goodman, L. and A. Gilman: The pharmacological Basis of Therapeutics. New York 1946.
- (100) Nakauchi, M. and A. G. Karczmar: Hemodynamic effects of Lidocaine solutions.
Federation Proc. 11: 378, 1952 - Ref.
- (101) Richter, D.: The inactivation of adrenaline in vivo in man.
J. Physiol. 98: 361, 1940.
- (102) Blaschko, H., D. Richter, H. Schlossmann: Inactivation of adrenaline. J. Physiol. 90: 1, 1937.
- (103) Marquardt, Peter: Zur Problematik des Adrenoxins.
Pharmazie 4: 7, 1949.
- (104) Marquardt, Peter: Zur Problematik des Adrenoxins.
Pharmazie 4: 343, 1949.
- (105) Philpot, F. J.: The inhibition of adrenaline oxydation by local anesthetics. J. Physiol. 97: 301, 1940.
- (106) Fröhlich, A. und O. Loewi: Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62: 159, 1910.
- (107) Schmidt, Walter: Zur biologischen Wirksamkeit der Oxydationsprodukte des Adrenalins. Zeitschrift f. Biologie 6: 409, 1953.
- (108) Møller, Knud, O.: The effect of Cocaine and Procaine on the action of Adrenaline on skin vessels. Vascular action of Cocaine and Procaine in the perfused rabbit ear.
Arch. Int. Pharmacodyn. 57: 51, 1937.
- (109) Møller, Knud, O.: Contributions to the pharmacology of Corbasil (3,4-dioxy-nor-ephedrine) with an analysis of the effect of Cocaine and Procaine on the vascular actions of Adrenaline and Corbasil.
Arch. Int. Pharmacodyn. 57: 67, 1937.
- (110) Wick: Kreislaufwirkungen neuer adrenalinverwandter Substanzen.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. S. 490, 1948.

- (111) Herrmann, Martin: Untersuchungen über die Ursache des Kollaps.
DZW 36: 1143, 1933.
- (112) Ewig: Über den Schock beim Operieren, besonders bei zahnärztlichen Eingriffen. DZW 36: 16, 1933.
- (113) Link: Eigenartiger Zwischenfall nach Infiltrationsanästhesie bei Tonsillektomie. Der HNO-Arzt 31: 1941 (H. 6).
- (114) Hattemer, Adam, Josef: Schilddrüenschwellung auch nach adrenalinhaltiger Injektionslösung. DZW 44: 194, 1941.
- (115) Gross, H.: Neuere Lokalanästhetika in der Praxis unter Berücksichtigung des Adrenalin faktors. DZZ 8: 1116, 1953.
- (116) Heuser: Zur Frage des Zusatzes gefäßkontrahierender Mittel zur Injektionslösung. ZR 62: 231, 1953.
- (117) Orzechowski, G., W. Gronemeyer und G. Malorny: Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica (I.: Sympathikolytische Wirkung großer Dosen von Veritol). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 196: 237, 1940.
- (118) Southworth, J., L. and C., H. Dabbs: Xylocaine: a superior agent for conduction anesthesia. Curr. Res. Anesth. a. Analg. 32: 159, 1953.
- (119) Kirschner, M.: Lokalanästhesie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 190: 51, 1938.
- (120) Rebel: Einführung in die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1948.
- (121) Harnisch, Herbert: Welche Präparate soll der Zahnarzt bei der örtlichen Betäubung verwenden. Dtsch. Zahnärztekalendar, Carl Hanser-Verlag, München, 1953.
- (122) Russinoff:
DZZ, 11: 457, 1956.
- (123) Herrmann, Martin : Vergleichende klinische Untersuchungen über allgemeine und lokale Wirkungen des Suprarenins und dessen neuartigen Ersatzes Corbasil.
DZW 36: 252, 1933.

Das ständige Bestreben der pharmazeutischen Industrie, die anästhesierenden Präparate zu vervollkommen, macht die Tatsache deutlich, daß eben ein wirklich ideales Mittel, das allen unseren Ansprüchen gerecht wird, noch nicht gefunden zu sein scheint. Auf diese Tatsache weisen auch nahezu alle Autoren einschlägiger Arbeiten hin.

Für den Praktiker ist es inzwischen längst unmöglich geworden, alle Anästhetika zu übersehen, und seien es nur diejenigen, die in der letzten Zeit für zahnärztliche Zwecke herausgebracht wurden - von denen ganz abgesehen, die seit der Auffindung des Procains durch EINHORN nach 1905 entwickelt und auf dem Markt angeboten wurden. Bei guter Kenntnis der Entwicklung der Mittel zur örtlichen Betäubung kann man jedoch feststellen, daß sicher nicht jedes neu erschienene Präparat einen nennenswerten Fortschritt vor den vorhergegangenen darstellt; denn die große Vielzahl der Präparate läßt sich leicht auf ein weit kleineres Maß reduzieren, wenn man bedenkt, daß sehr viele Mittel oft eine gemeinsame Basis besitzen, bzw. einen gemeinsamen Grundtyp aufweisen, wie z.B. XYLOCAIN, XYLESTHESIN, HOSTACAIN usw., die sich vom NIRVANNIN herleiten (F. MEYER -1-). Von diesen Grundtypen sind die verschiedenen pharmazeutischen Fabriken dann vielfach bei der Herstellung eigener Präparate durch einfache Variation der Substituenten oder der Zusätze, der Konzentration oder der Lösungsmittel ausgegangen. Solche Mittel unterscheiden sich in ihren Eigenschaften oft nur sehr wenig und eine vergleichende Bewertung ist sehr schwierig und kann sich zumeist nur auf Details beschränken, ohne daß man das eine oder andere Mittel als Ganzes als wesentlich überlegen bezeichnen könnte. Dennoch ist es bisweilen den Herstellern anästhesierender Präparate gelungen, unter Berücksichtigung möglichst aller pharmakologischen und klinischen Anforderungen, einige hinlänglich gute Lösungen zu finden, die - auch gerade vor den Verwandten des Procains - manche Vorteile aufweisen können.

Immerhin ist der Wunsch des Praktikers nach einem oder wenigstens einer begrenzten Zahl wirklich zuverlässiger Präparate zu verstehen, nicht nur wegen der besseren Übersichtlichkeit, sondern auch vor allem wegen der Gefahr, beim Angebot einer Überfülle von Mitteln, Lösungen einzukaufen, die schon einigermaßen abgelagert sind. (SAUERWEIN -2-).

Es ist nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine Darstellung der Entwicklung der anästhesierenden Präparate mit ihren Vor- und Nachteilen zu geben, oder ein Schema herauszuarbeiten, wie sich die vielen Substanzen nach Analogie

in Struktur und Wirkung klassifizieren lassen. Dazu mögen die zusammenfassenden Darstellungen über Lokalanästhetika von BRAUN-LAEWEN; GROS; HIRSCHFELDER und BIETER; LENDLE dienen (Zit. SCHAUMANN -3-). Das Vorausgeschickte soll dazu dienen, einen entsprechenden Aspekt für die nachfolgenden Untersuchungen eines neuen Lokalanästhetikums zu bekommen, das am Ende des Jahres 1956 in den Handel gebracht wurde.

I. Teil:

CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DES GRAVOCAINS

Allgemeines

Bei dem erwähnten Anästhetikum handelt es sich um ein Präparat, das von der Firma BAYER in Leverkusen hergestellt wird, und das auf dem Dentalmarkt unter der eingetragenen Bezeichnung GRAVOCAIN bekannt ist. Die Lösung ist wie nachfolgend wiedergegeben zusammengesetzt (Angabe des Herstellers):

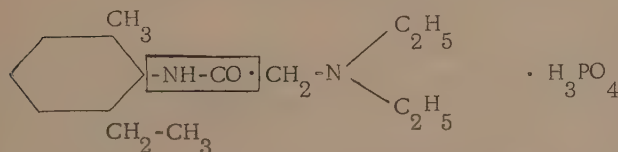
GRAVOCAIN [†])	0.025	(g)
Adrenalin	0.000 0125	(g)
LOVADIL [†])	0.000 05	(g)
Sol. natr. chlor. (steril)	ad 1.0	(ml)

Die gebräuchlichen Originalpackungen sind:

- (1) "Carpulen" zu 1,8 ml (in Vakuumbüchsen mit 50, 100 und 250 Carp.)
- (2) Flaschen zu 50,0 ml (in Kartons mit 5 Flaschen).

Die anästhetisierende Komponente des GRAVOCAINS ist das primäre Phosphat des 2-Methyl-6-Äthyl-N-Diäthylamino-Azetanilids. Sie hat folgende Konstitutionsformel:

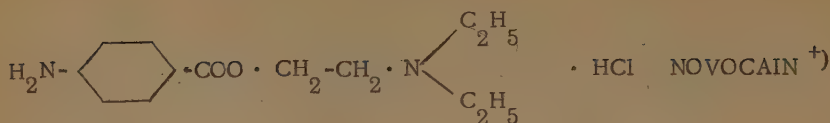
Säureamid-Gruppierung = -NH-CO·



Die Substanz ist nach den Angaben der Herstellerfirma eine gut kristallisierte Verbindung vom Molekulargewicht 346. Sie ist leicht wasserlöslich und die wässrige Lösung durch Kochen sterilisierbar. Chemisch betrachtet wäre das GRAVOCAIN mit seiner peptidähnlichen -NH-CO-Gruppierung zu den Säureamiden zu zählen (es ist also kein Ester wie beispielsweise das Procain).

[†]) Eingetragene Warenzeichen.

-COO· = Esterbindung



(Das NOVOCAIN sei hier bereits näher erwähnt, weil es später zusammen mit XYLOCAIN⁺⁺) zum Vergleich mit GRAVOCAIN herangezogen wird.)

Bedient man sich für die Säureamide unter den Anästhetika, also für diejenigen, bei denen die Carbamidbindung, $-\text{C}-\text{NH}-$, eingebaut ist, einer ge-

bräuchlichen Klassifizierung in einen NIRVANIN- und einen PERCAIN-Typ, wie sie etwa bei THER (4), SCHAUMANN (3) und HARNISCH (5) angegeben ist, so müßte man das GRAVOCAIN, wie seinen nahen Verwandten, das XYLOCAIN und den - wenn auch nur etwas - entfernten, das HOSTACAIN⁺ dem sogenannten NIRVANIN-Typ zuordnen.

Die augenfälligsten Unterschiede zwischen XYLOCAIN und GRAVOCAIN im Bau der Moleküle sind

- (1) am aromatischen Kern ist beim GRAVOCAIN die eine CH_3 -Gruppe des XYLOCAINs durch die CH_3-CH_2 -Gruppe ersetzt;
- (2) die Salzbildung mit der anästhetisch wirksamen Base wird beim GRAVOCAIN von der Phosphorsäure übernommen, anstelle der Salzsäure beim XYLOCAIN.

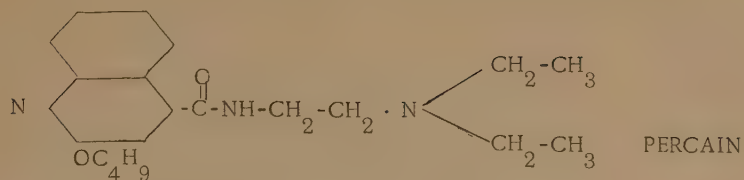
(Übrigens ist nach Meinung von RHODE (6) das Phosphat zu bevorzugen, weil es die Hämolyse hemmt, während sie hingegen vom Chlorid begünstigt wird.)

Der "NIRVANIN"- und der "PERCAIN"-Typ unterscheiden sich chemisch dadurch, daß bei den Verbindungen vom Typ des PERCAINs der aromatische Kern der Träger der Säure ist und das Amin von der aliphatischen Seitenkette gebildet wird (CO-Gruppe am Ring), während bei den Abkömmlingen des NIRVANINs eine aliphatische Säure mit aromatischem Amin verknüpft ist (NH-Gruppe am Ring):

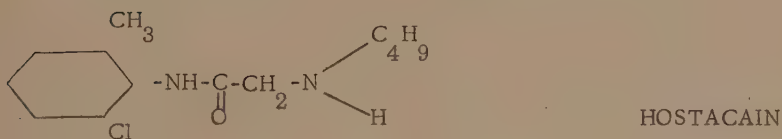
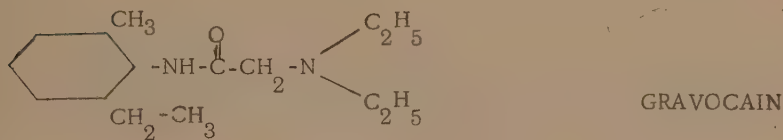
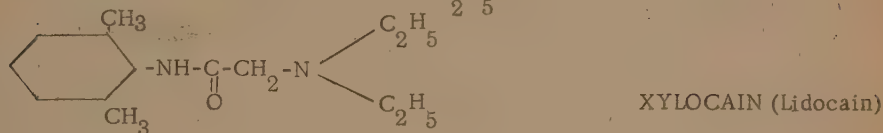
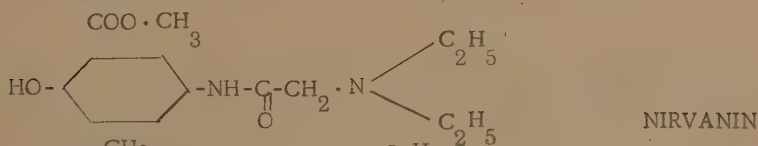
⁺) EWZ der Firma Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main.

⁺⁺) EWZ der Firma ASTRA-Werke, Södertälje, Schweden.

vom PERCAIN-Typ:



vom NIRVANIN-Typ:



Das XYLOCAIN, das HOSTACAIN, das zur Untersuchung vorliegende GRAVOCAIN und eine Reihe anderer zur Zeit gebräuchlicher Präparate haben in dem ebenfalls von EINHORN entwickelten NIRVANIN also bereits einen Vorgänger.

Wenn gelegentlich die These vertreten wird, daß gerade auch bei den Anästhetika ein Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung besteht (SCHAUMANN - 3 -), so kann man hier tatsächlich feststellen, daß die NIRVANIN-Verwandten in einer Reihe pharmakologischer und klinischer Eigenschaften oft mehr oder weniger gut übereinstimmen.

Nach SCHAUMANN lassen sich solche Übereinstimmungen in unterschiedlich guter Annäherung vor allem bei solchen Substanzen finden, die homologen Reihen angehören, wie das hier in gewisser Weise der Fall ist. Allgemeine Gesetzmäßigkeiten lassen sich jedoch dabei nicht aufstellen, was gelegentliche schwerwiegende Ausnahmen bestätigen, z.B. Pantocain (SCHAUMANN -3-).

So weisen die von uns genannten "homologen" Präparate auch gemeinsam eine Reihe von Eigenschaften auf, die sie vor allem vor älteren Procainen hervorheben, wie raschen Wirkungseintritt, große Anästhesietiefe, -ausdehnung und -dauer. Ihr Einfluß auf die Kreislaufverträglichkeit des Adrenalin-Zusatzes ist geringer als bei den Procainen, und in der akuten Toxizität liegen sie als Reinsubstanzen sämtlich um rund 50 % höher. Einen vergleichenden Überblick hierzu erhält man, wenn man nebeneinander Arbeiten der einzelnen aufgezählten Präparate heranzieht (HUNTER -7-; L. GOLDBERG -8-; S. WIEDLING -9-; SCHROEDER -10-; SOEHRING -11-; R. A. HATCHER and C. EGGLESTON -12-; J. HAGGART and L. A. WOODS -13-; BJÖRN und HULDT -14-; HARNISCH -5-; THER -4-; THER und HARNISCH -15-; MELCHIOR -16-).

Wieweit das GRAVOCAIN, auf Grund seiner Konstitution in diese Reihe der modernen NIRVANIN-Abkömmlinge gehörend, nun auch pharmakologisch und klinisch entsprechende Eigenschaften aufweist und welche einzelnen Vor- und Nachteile es vor seinen homologen Verbindungen besitzt, vor allem auch in Folge seiner Zusätze, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Der Grund des Herstellers, bei der Wahl der Konzentration des GRAVOCAINS von der allgemein üblichen Größe von 2 % auf 2,5 % abzuweichen, liegt nicht darin, damit eine Wirkungsverbesserung zu erzielen, sondern vielmehr in der Tatsache, daß das GRAVOCAIN infolge seiner Salzbildung mit H_3PO_4 ein höheres Molekulargewicht besitzt als das Xylocain, das ein Hydrochlorid ist, und dessen Konzentration man bei der Herstellung zugrunde gelegt hat, weil sie sich ausreichend gezeigt hat. Um nun eine äquimolare Menge an wirksamer Substanz (nämlich der GRAVOCAIN-Base) zu erhalten, muß die Konzentration des Salzes erhöht werden. (Während das Molekulargewicht des GRAVOCAINS $346 = 248 + 98 =$ Molekulargewicht der Base + Molekulargewicht

wicht der Säure beträgt, ist das Molekulargewicht des XYLOCAINs nur 270 = 234 + 36. Der Anteil der reinen wirksamen Base des XYLOCAINs beträgt also $2\% : \frac{234}{270} = 1.73\%$. Wenn nun beim GRAVOCAIN zur Erreichung einer äquimolaren Menge der tatsächlich wirksamen Substanz - GRAVOCAIN-Base - eine $1.73 \cdot \frac{248}{234} \%$ ige Lösung der Base hergestellt werden soll, so müßte dann entsprechend die Konzentration des Salzes sein:

$$\text{Konzentration GRAVOCAIN} = 1.73 \cdot \frac{248}{234} \% \cdot \frac{346}{248} = 2.56 \%$$

Es muß noch erwähnt werden, daß zur Untersuchung des heutigen handelsüblichen GRAVOCAINs vor dem Beginn des freien Verkaufes geringfügig anders zusammengesetzte Prüfpräparate zur Voruntersuchung herangezogen wurden. Die Prüfpräparate wurden unter einem Schlüsselzeichen zur Verfügung gestellt und waren wie folgt zusammengesetzt:

- (1) 2.56 % W 8981 + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% W 7021
- (2) 2.56 % W 8981 + 1.25 mg% Adrenalin
- (3) 1.28 % W 8981 + 2 mg% Adrenalin + 10 mg% W 7021
- (4) 1.28 % W 8981 + 2 mg% Adrenalin

Die Substanz W 8981 stellte dabei die heute als GRAVOCAIN eingetragene anästhesierende Komponente der Lösung dar, während der heute unter der Bezeichnung LCVADIL geschützte Vasokonstriktor mit W 7021 verschlüsselt war.

Diese Versuchspräparate wurden nur in Carpulen und Ampullen geliefert und enthielten als Lösungsmittel anstelle von NaCl-Lösung eine isotonische Ringerlösung.

pH-Wert-Messungen an Stichproben ergaben für alle vier Präparate durch Mittelwert-Bestimmung über je 3 mal 1.8 ml Werte um einen pH von 3.2 (siehe Tabelle 1 !)

Sämtliche Messungen wurden vorgenommen mit dem Taschen-pH-Meter (Röhrenvoltmeter) mit Glaselektroden von der Firma "Wissenschaftlich-technische Werkstätten, Priv.-Doz. Dr. habil. SLEVOGT", Weilheim/Obb.

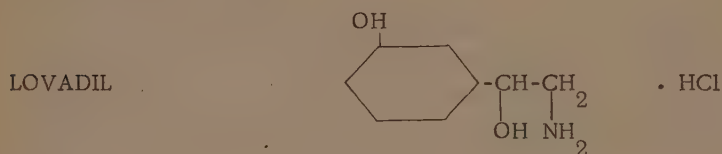
Der pH-Wert für GRAVOCAIN (gemittelt über 6 Flaschen zu 50 ml) ergab 3.9 ± 0.2 (doppelte mittl. Abweichung) (siehe Tabelle 2 !)

Das Erzielen einer größeren Meßgenauigkeit liegt hier außerhalb des Interesses. Einmal ist sie schon überflüssig wegen der zumeist nicht unerheblichen Abweichungen verschiedener Ampullen untereinander, sofern sie verschiedenen Chargen entstammen, zum anderen sind pH-Wert-Unterschiede selbst von 0.5 Einheiten in diesem Bereich der Reaktion klinisch kaum von Bedeutung. Die Differenz der Wasserstoffionenkonzentration dieser Lösungen zum pH-Wert des normalen Gewebes - 7.2 bis 7.4 (SAUERWEIN -2-) - beträgt immerhin gegen 4 ganze Einheiten der pH-Wert-Skala. Letztlich stellen gerade pH-Wert-Meßergebnisse, die nur nach einer Meßmethode ermittelt wurden, wie nur mit dem Röhrenvoltmeter mit Glaselektroden, selten exakte Werte dar (SAUERWEIN -2-).

Auf die klinische Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration wird später bei der Besprechung des sogenannten Injektionsbrennschmerzes noch genauer eingegangen.

Wie aus der Zusammensetzung des Handels-GRAVOCAINs hervorgeht, ist diesem außer dem üblichen Adrenalin-Zusatz noch ein weiterer Vasokonstriktor beigegeben, der die geschützte Bezeichnung LOVADIL trägt. Während die Verdünnung des Adrenalinzusatzes 1 : 80 000 beträgt - das ist übrigens die gleiche Konzentration wie bei dem schwedischen Vergleichspräparat XYLOCAIN - ist der Verdünnungsgrad für LOVADIL nur 1 : 20 000.

LOVADIL gehört chemisch zu den Derivaten der NOR-Adrenalin-Reihe und ist das optisch aktive L-1-(3'oxyphenyl)-2-amino-äthanol-Hydrochlorid. Es hat die Konstitutionsformel:



Das LOVADIL unterscheidet sich somit von seinem bekannten Homologen NOR-Adrenalin lediglich durch das Fehlen der zweiten, zur Seitenkette para-ständigen phenolischen OH-Gruppe.

Der gefäßverengende Zusatz zum GRAVOCAIN besteht also aus einer Kombination von zwei vasokonstriktorisch wirkenden Stoffen, Adrenalin und LOVADIL! Nach Angabe der Herstellerfirma liegt der Wert einer solchen Kombination zweier Vasokonstriktoren, in jeweils "unterschwelliger Dosis", darin, daß ohne

Verminderung der anämisierenden Eigenschaften die Adrenalin-Konzentration auf den sehr geringen Wert von 1,25 mg% herabgesetzt werden kann, wodurch die bekannten Nebenwirkungen des Adrenalins auf den Kreislauf praktisch nicht mehr vorkommen können.

In die vorliegenden Untersuchungen wurden schließlich noch einige ebenfalls von der Firma BAYER - Leverkusen hergestellte und für den Handel vorgesehene Varianten des GRAVOCAINs mit einbezogen. Diese Abarten sind im Laufe der Untersuchungen des GRAVOCAINs vorwiegend aus klinischen Erwägungen entwickelt worden. Sie sollen daher später im pharmakologisch-experimentellen und klinischen Teil dieser Arbeit in ihren vom Original-GRAVOCAIN differierenden Eigenschaften besprochen werden. Im einzelnen handelt es sich bei diesen Präparaten um

- (1) GRAVOCAIN "G" und
- (2) GRAVOCAIN "GA". Ferner noch um
- (3) GRAVOCAIN mit 2 mg% Adrenalin.

II. Teil:

DIE PHARMAKOLOGIE DES GRAVOCAINS

a) Die anästhetischen Eigenschaften

Begriffsbestimmung und Allgemeines

Neben der Verträglichkeit ist die anästhetische Wirksamkeit eines Mittels zur örtlichen Betäubung diejenige Eigenschaft, der vor allem in der klinischen Anwendung das größte Interesse entgegengebracht wird. Nach SCHAUMANN (3) ist überhaupt die Bestimmung der anästhetischen Wirksamkeit "Grundlage und Bezugsgröße für alle theoretischen Erörterungen und praktischen Folgerungen". Letzten Endes hängt es von dieser sehr wesentlich ab, ob sich ein Präparat praktisch bewähren kann. Die anästhetische Wirksamkeit muß wenigstens hinreichend groß sein, damit

- (1) dem behandelnden Zahnarzt eine ausreichende Zeit zur Verfügung steht, in der er alle seine Eingriffe ohne Hast und bei möglichst vollkommener Schmerzfreiheit vornehmen kann.
- (2) der Patient in Bezug auf Schmerzfreiheit während der gesamten Dauer des Eingriffes zufriedengestellt ist.

Eine gute anästhetische Wirksamkeit gehört auch mit zu den Bedingungen für die notwendige Wirtschaftlichkeit eines Präparates. FRANK (17) hat die Wirtschaftlichkeit eines Präparates als idealisierten Begriff definiert als Resultierende aus 3 Komponenten: Wirksamkeit, Verträglichkeit und Preiswürdigkeit. Denn je größer die mit einer bestimmten Lösungsmenge erreichte Anästhesietiefe oder Wirkungsintensität ist, desto sparsamer ist auch das betreffende Mittel im Verbrauch, und desto mehr ist zudem die Gefahr herabgesetzt, dem Patienten schädigende Mengen einzuspritzen.

Mit HARNISCH (5) unterteilen wir den komplexen Begriff der anästhetischen Wirksamkeit in vier Komponenten:

- (1) die Anästhesietiefe,
- (2) die Anästhesiedauer,
- (3) die räumliche Ausdehnung und
- (4) die Latenzzeit oder die Schnelligkeit des Anästhesieeintrittes.

In analoger Weise findet sich auch bei SCHÜLE (18) eine Unterteilung, die in ihren Definitionen noch etwas exakter abgegrenzt ist.

So unterscheidet er unter dem komplexen Begriff "anästhesierende Wirksamkeit" (BJÖRN -14-) folgende Teilkomponenten:

- (1) Anästhesiefrequenz,
- (2) Anästhesieausdehnung,
- (3) Anästhesiedauer und
- (4) Anästhesielatenz.

Die bekannten "Anästhesieverlaufskurven" sind somit Diagramme des Anästhesieverlaufes als klinisch komplexer Ausdruck der Partialfaktoren Tiefe, Dauer, Ausbreitung und Latenz.

Im einzelnen definiert er sodann die Anästhesiefrequenz, das eigentliche Maß für die anästhesierende Wirksamkeit, als "prozentuale Häufigkeit der vollkommenen Anästhesierung eines Zahnes, über dem, bei Anwendung einer bestimmten Technik, injiziert wurde (Zentralzahn)".

Entsprechend versteht er unter der Anästhesieausbreitung das Verhältnis der Anästhesiefrequenzen der Nachbarzähne (Lateralzähne) zu derjenigen des Zentralzahnes (dargestellt als Index zwischen 0 und 1).

Die Anästhesiedauer ist die Zeit in Minuten vom Augenblick vollkommener Anästhesie bis zum Augenblick des Wiedereintrittes der normalen Empfindlichkeit.

Die Anästhesielatenz schließlich ist die Zeit in Minuten vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Eintritt der Anästhesie am Zentralzahn.

1) Die Anästhesietiefe

Begriffsbestimmung

Unter dem Begriff der Anästhesietiefe verstehen wir gemeinhin den Grad der Schmerzausschaltung durch ein lokales Analgetikum in einem bestimmten, umschriebenen, nämlich dem infiltrierten Gewebsbezirk. Da der Begriff seine Anwendung findet, sowohl bei der terminalen Infiltration als auch bei der Leitungsblockade, so kann man die Anästhesietiefe genauer auffassen als die Stärke der Unempfindlichmachung der sensiblen Nervenendigungen und die Stärke der Herabsetzung der Erregungsleitung in der sensiblen Nervenfasern. Die Anästhesietiefe oder Wirkungsintensität ist außer von der Konzentration hauptsächlich abhängig von Art der anästhesierenden Lösung; sie ist also ein Ergebnis der Größe der Spezifität dieser Lösung, der besonderen Eigentümlichkeit einer Substanz, örtliche "Betäubung" hervorzurufen. Die Wirkungsintensität steht im allgemeinen in einem direkten Verhältnis zu dieser Spezifität. Der Einfluß der Konzentration zeigt nach THER (4) und AXMACHER (19) nur innerhalb eines bestimmten, kleinen Dosenbereiches eine gewisse Proportionalität.

Auf die Bedeutung der Anästhesietiefe weist HARNISCH (5) hin: sie ist wichtig für die Durchführung bestimmter Eingriffe mit bekannt großer Schmerzhaftigkeit (Extraktion klopfempfindlicher Zähne, pulpenchirurgische Maßnahmen).

Es ist bekannt (GÄRTNER -20- und STÜBEN -21-), daß die Erprobung der therapeutischen Wirksamkeit und Brauchbarkeit von Anästhetika am kranken Menschen zwar für die endgültige Beurteilung von ausschlaggebender Bedeutung ist, daß sie jedoch keinen ausschließlichen Gradmesser darstellt. "Ein halbwegs exaktes Bild von den Eigenschaften neuer Mittel zeigt sich für den Praktiker nur langsam bei großen Beobachtungsserien, weil ein und dasselbe Mittel bei verschiedenen Patienten unterschiedlich wirken kann." Erst der experimentelle Vergleich führt rasch zu brauchbaren Werten.

Wenn wir also zu quantitativen Ergebnissen bei der Anästhesietiefenbestimmung für GRAVOCAIN gelangen wollen, werden wir auf eines der experimentellen Meßverfahren zurückgreifen müssen, wie sie ziemlich zahlreich für einen solchen Nachweis von namhaften Autoren in der letzten Zeit entwickelt worden sind.

Bei einer derartigen Untersuchung ist zunächst zu bedenken, daß die Gewinnung absoluter Werte sich nicht nur meistens sehr schwierig gestaltet, sondern vor allen Dingen auch gar nicht geeignet ist; wertvoller sind die relativen Werte des "Standardvergleiches". Die zu untersuchenden Eigenschaften eines neuen Mittels werden mit den entsprechenden bisher gut bekannter und vielfach erprobter Präparate verglichen und danach ihre Überlegenheit oder mindere Qualität beurteilt.

Zu diesem Zweck haben wir das gut bekannte NOVOCAIN als ein gern gewähltes Standard und das in der letzten Zeit in den Vordergrund getretene XYLOCAIN herangezogen, das eine enge chemische Verwandtschaft zum GRAVOCAIN besitzt.

Versuchsmethodik

Unter den Verfahren zur Bestimmung der Anästhesietiefe haben, besonders in letzter Zeit, eine Reihe von elektrischen Untersuchungsmethoden von sich Reden gemacht. Sie sollen deshalb hier ihre Erwähnung finden. Alle diese Methoden haben ein Prinzip gemeinsam: die Messung der Reizschwellerhöhung nach Anästhesierung eines bestimmten Gewebsabschnittes - hier: der Zahnpulpa - mit dem zu untersuchenden örtlichen Betäubungsmittel. Die Reizung der Pulpa erfolgt dabei mittels elektrischer Impulse. FLEISCH und DOLIVO (22) sehen darin die "einzig bewährte Methode". Thermische und me-

chanische Reize verwerfen sie als ungeeignet, weil diese keine reproduzierbaren Werte liefern.

Die Prüfreize sollen stets eine Reihe notwendiger Qualitäten aufweisen; sie sollen sein:

- (1) dosierbar,
- (2) leicht meßbar,
- (3) beliebig oft und ohne Gewebsschädigung anwendbar,
- (4) reproduzierbar,
- (5) frei von elektrischen Polarisierungseffekten.

Dahingehend lauten fast übereinstimmend die Forderungen der meisten Autoren (FLEISCH und DOLIVO -22-; KOLL und REFFERT -23-; STELMACH, SCHRÖDER, SOEHRING -24-; ENGELTER, HARNISCH, MARTIN -25-; MARTIN und SCHLADEN -26-; STÜBEN -21-; SCHÜLE -18-). Entwickelt worden sind diese "Methoden zur Messung analgetischer Wirkungen" (KOLL und REFFERT -23-) nach dem schon früher herangezogenen Analgesiemeßverfahren, entsprechend dem Prinzip der Pulpenvitalitätsprüfung (HEINROTH -27-; HESSE und REICHELT -28-; FREUND -29-; SOEHRING und Mitarb. -24-; v. WERZ -30-, physiol. Wirkungen am Menschen; BJÖRN und HULDT -14-, Methodik der elektrischen Pulpareizung zur zahlenmäßigen Erfassung der Wirkung von Lokalanästhetika auf die Sensibilität der Zähne).

Die Wahl der Art der elektrischen Impulse wird bei verschiedenen Autoren gehandhabt. SCHÜLE (18) z. B. bevorzugt die Reizung mit Gleichstromstößen. Sinusförmige Wechselstromreize lehnt er wegen des angeblich zu großen Apparatenaufwandes als weniger geeignet ab, gleichfalls Reize durch Induktorien, weil sie nach seiner Ansicht undefinierbare Ströme liefern, und bestenfalls nach biologischer Eichung, z. B. am N. ischiadicus des Frosches zu verwenden sind.

Die Mehrheit der Autoren verlegt sich auf Wechselstromimpulse als geeignetste Reizmethode (ENGELTER HARNISCH, MARTIN -25-; MARTIN und SCHLADEN -26- und andere).

STÜBEN (21) verwendet Serien ungeschwelter Rechteckimpulse.

Der eigentlichen Methodik liegt bei fast allen Autoren das gleiche Schema zugrunde (MARTIN und SCHLADEN -26-; STÜBEN -21-; HARNISCH -5-; SCHÜLE -18-):

- (1) Messung der zur Auslösung eines bestimmten minimalen Schmerzreizes erforderlichen Schwellenstromstärke.

- (2) Injektion bestimmter Mengen von Anästhetikum in die Wurzelspitzengegend.
- (3) Applikation dosierbarer Schmerzreize am anästhesierten Zahn mit Stromstößen eines elektrischen Reizgerätes.
- (4) Messung der Erhöhung der örtlichen Reizschwelle nach der Injektion in bestimmten Zeitabständen.

SCHÜLE (18) führte seine Wirksamkeitsbestimmungen mit 8 Präparaten an klinisch gesunden Zähnen von 88 Studenten im Alter von 21 bis 29 Jahren durch. Die Reizung wurde vorgenommen mit Gleichstromstößen zwischen $1\mu\text{A}$ und $100\mu\text{A}$, bei $1/4 - 1/2$ Sekunde Reizdauer über eine differente Elektrode (Kathode als die physiologisch wirksamere) aus einem paladonmantelumschlossenen und mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Docht dünner Kupferdrähte, dessen wirksame Oberfläche der der Öffnung des Paladonmantels entsprechende Querschnitt des Kupferdrahtes darstellt.

Injiziert wurde jeweils

- (a) 1 ml am ersten oberen Prämolaren in die Umschlagfalte über der Wurzelspitze,
 - (b) 0.3 ml palatinal auf das Periost,
- und zwar auf die eine Seite die Untersuchungslösung und nach 30 sec. auf die andere Seite die Standardlösung.

Gemessen wurden sodann über ein hochempfindliches Drehspulgalvanometer die Stromstärken, die gerade die geringste Reizempfindung am Zahn hervorriefen (Schwellenstromstärken), in Intervallen von ebenfalls 30 sec in gleicher Reihenfolge der Injektionen durch Aufsetzen der differenten Elektrode auf vorher festgelegte Höcker der Zähne.

Hervorgehoben zu werden verdient an SCHÜLES Arbeit sein Versuch, ein "mechanisch - elektrisches Reizschwellenäquivalent" für zahnärztliche Maßnahmen zu errechnen. Das Verfahren ist recht einfach:

SCHÜLE mißt an anästhesierten Zähnen diejenigen Reizstromstärken in Mikroampere, mit denen die gleiche Schwellenempfindung erreicht werden kann wie mit bestimmten und in der Praxis besonders häufigen zahnärztlichen Eingriffen (z.B. : Kavitätenpräparation in Pulpennähe, Pulpenexstirpationen oder Zahnextraktionen).

SCHÜLE gelingt der interessante Versuch, eine schmerzfreie Arbeitszeit zu errechnen: sie ist diejenige Zeit, in der am zu behandelnden Objekt (Zahn) die elektrische Reizschwelle oberhalb des für den entsprechenden Eingriff gefundenen "elektrisch-mechanischen Reizschwellenäquivalentes" liegt.

Wenngleich SCHÜLE ausdrücklich darauf hinweist, daß beim Stromdurchgang durch die Pulpa keine Bildung einer Gashülle aus Cl-Ionen (Ionen?) und damit keine unerwünschten Übergangswiderstände entstehen würden, weil er als Reizelektrode die Kathode verwendet, und wenngleich die thermische Irritation mit Strömen dieser minimalen Stärke kaum nennenswert sein dürfte, so wird von anderen Wissenschaftlern der Wechselstrom vorgezogen (KOLL und REFFERT -23-; STELLMACH, SCHRÖDER, SOEHRING -24-; ENGELTER, HARNISCH, MARTIN -25-; MARTIN und SCHLADEN -26-).

Anlaß zu einer solchen Wahl geben verschiedene Tatsachen:

- (a) die geringsten Reizempfindungen (Reizschwellen) der Pulpa liegen bei indirekter Reizung für Wechselstrom bedeutend niedriger (SCHÜLE -18-)
- (b) es treten kaum Polarisierungseffekte auf
- (c) jegliche Wärmeentwicklung beim Stromdurchgang durch die Pulpa ist infolge (a) wesentlich geringer.

Während MARTIN und SCHLADEN (26), ENGELTER, HARNISCH, MARTIN (25) beim Menschen mit sinusförmigen, gedämpften, zeitlich kurzen Wechselstromimpulsen mit einer Frequenz von 1000 Hertz (bei maximal 200 Volt) und einem Abfall der Spannungsamplitude auf 3 % des Ausgangswertes nach 10 msec. (zur Verhinderung von Polarisierungseffekten und thermischen Schädigungen) reizen, STÜBEN (21) bei Hunden mit Serien ungeschwelter Rechteckimpulse von 1 msec. Dauer bei einer stets gleichbleibenden Frequenz von 20 Hertz (Optimum nach KIESSIG und ORZECOWSKI -31-), so ist die eigentliche Versuchstechnik bei allen angenähert gleich und der beschriebenen Methode von SCHÜLE sehr analog.

Eigene Methode

In der vorliegenden Arbeit haben wir eine völlig andere Methode benutzt. Sie baut auf dem Selbstversuch der Hautquaddel nach BRAUN (Zit. SCHAUMANN -3-) auf, der meist angewandten und einfachsten Prüfungsmethode, trotz des subjektiven Einschlages, auch nach den Erfahrungen von FROMHERZ (Zit. SCHAUMANN -3-), gute Erfolge zeitigt. Die Methode wurde entwickelt in Anlehnung an zwei Arbeiten, von RHODE (6) und KOCHMANN (32), die unter anderem Wirksamkeitsuntersuchungen von Anästhetika mit Hilfe des Quaddelversuches am menschlichen Unterarm vorgenommen haben. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, daß sie relativ einfach ist, und daß man mit einem Minimum an Unkosten und Requisiten zu fast unerwartet guten Ergebnissen gelangen kann, wie sich aus dem Vergleich mit den Resultaten anderer Autoren weiter unten deutlich zeigt.

Wesen dieser Methode ist es, im Standardvergleich an der Hautquaddel am menschlichen Unterarm diejenige minimale Grenzkonzentration eines Anästhetikums zu bestimmen, mit der eben eine Unempfindlichkeit der Quaddel hervorgerufen werden kann.

Die Wahl des Versuchsfeldes ist den Untersuchungen von RHODE (6) entnommen. Er ermittelt in eingehenden Versuchen als geeignetstes Hautareal für die Prüfung die obere Hälfte der Streckseite des Unterarmes. In diesem Gebiet erschienen ihm die physiologischen Schwankungen der Empfindlichkeit am geringsten.

Zur Erzeugung der Quaddeln verwandten wir eine "Tuberculin"-Recordspritze (1 ml = 100 Teilstriche) mit einer 17-er V_2A -Kanüle. Die Injektionsmenge pro Quaddel betrug in allen Fällen 0.2 ml (20 Teilstriche) stets bei langsamer Injektion (Dauer: ca. 1/2 Minute).

Das Einstechen der Kanüle erfolgte nach der bekannten Technik der intracutanen Injektion, für die THER in seinen "Pharmakologischen Methoden" (33) und BÖHMER und SCHWENZER (88) Hinweise geben: Man schiebt die Kanüle - Spritze in Schreibfederhaltung - fast parallel zur Hautoberfläche, mit der schrägen Schlitzöffnung nach oben, langsam in die Epidermis so weit ein, daß gerade eben der Schlitz von der Haut bedeckt ist. Keinesfalls darf bis in die Subcutis eingestochen werden. Alsdann werden unter langsamem Vorwärtswegen des Spritzenstempels 0.2 ml Flüssigkeit abgegeben, wobei sich, bei exakter Verfahrensweise, über der Spritzenöffnung jene charakteristische, etwa linsengroße und im Zentrum leicht anämische Hauterhabenheit, die "Quaddel", bildet.

Die nötigen Verdünnungen der Untersuchungslösungen wurden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung - 0.9 % NaCl - direkt in der Injektionsspritze vorgenommen. (in analoger Weise wie bei der Technik einer Titerbestimmung). Zum Beispiel wird die Verdünnung 1 : 50 erreicht durch Füllen der Spritze mit 20 Teilen Untersuchungslösung und Nachsaugen von Kochsalzlösung auf 100 Teile (Verdünnung 1 : 5), (Die Durchmischung besorgt der Strömungswirbel am inneren Kanülenende); alsdann werden 90 Teilstriche abgegeben und die verbleibenden 10 Teile der Lösung 1 : 50 wiederum mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 Striche aufgefüllt: Verdünnung 1 : 50. Das gleiche erreicht man zwar in einem Arbeitsgang, wenn man mit 2 Teilen Stammlösung beginnt, jedoch ist die Genauigkeit bei diesem Verfahren aus naheliegenden Gründen kleiner.

Nach der Untersuchung des reinen Anästhetikums schreitet die Verdünnungsreihe zunächst mit dem Quotienten 10 fort, (also 1, 1 : 10, 1 : 100), bei niedrigen Konzentrationen jedoch aus Gründen der Genauigkeit mit einem kleineren Quotienten, 2 oder 2.5 (also 1 : 100, 1 : 200, 1 : 500, 1 : 1000...).

Zur Prüfung der Empfindungslosigkeit diene eine einfache Apparatur zur Erzeugung dosierbarer mechanischer Stichreize. Sie ist den Angaben von RHODE (6) (Siehe auch THER -33-!) nachgebaut:

Eine Stecknadel wird an ihrem Kopfende mit einer zur Nadel senkrecht stehenden Tragfläche aus steifem Papier armiert (Die Tragfläche soll bis zu 200 g Gewicht aufnehmen können). Die Nadel mit der Kopfplatte wird durch ein Drahtnetz gesteckt, so daß sie auf der Spitze von unten nach oben gehoben werden kann. Das Ganze wird sodann etwa 25 cm oberhalb der Tischkante an einem Gestell befestigt (am Tisch festschraubbare Bohrmaschinenständer). Der zu untersuchende Hautabschnitt wird langsam und gleichmäßig gegen die Nadel gehoben, und zwar geschieht das Heben passiv, etwa mit einer Geschwindigkeit von 2 cm/sec. Es wird gehoben, bis die Nadel samt ihrer Tragfläche sich infolge des Druckes der gehobenen Hautpartie in senkrechter Richtung von ihrer Unterlage erhebt. Durch Beschweren der Tragfläche mit verschiedenen Gewichten kann alsdann der Grad des mechanischen Reizes abgestuft werden.

Das Erzielen befriedigender Ergebnisse bereitet immerhin einige Schwierigkeiten, über die man sich am Beginn der Versuchsreihe im Klaren sein muß: es sind die allgemeinen Fehlerquellen, die beim Selbstversuch (RHODE -6-) nie ganz vermeidbar sind.

- (1) Die eigene Suggestibilität des Probanden führt zu der Unfähigkeit, den Grad eines erlittenen Schmerzes oder seine Aufhebung quantitativ zu beurteilen. Die psychische Verfassung und der jeweilige Grad der Aufmerksamkeit spielen ebenfalls dabei eine nicht unbedeutende Rolle.
- (2) Die Reizbarkeit der sensiblen Nervenendigungen schwankt in recht breiten Grenzen. Zu verschiedenen Tageszeiten zeigen sich oft bei ein und demselben Individuum beträchtliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf äußere Hautreize, abhängig teilweise vom körperlichen Allgemeinbefinden und dem Zustand des Ausgeruhtheits.
- (3) Schließlich tritt bei langem Experimentieren eine gewisse Gewöhnung des Organismus an die Schmerzreize ein.

Diese Fehlerquellen lassen sich teilweise durch sorgsame Vorplanung der Versuche ausschalten. Den Tagesschwankungen der Empfindlichkeit entgeht man

am besten, wenn die Prüfreize möglichst zeitlich nebeneinander und nicht hintereinander gesetzt werden, vor allem dann, wenn es sich um Vergleiche handelt; praktisch durchgeführt heißt das: von jeder der drei zu untersuchenden Lösungen, die alle jeweils die gleiche Verdünnungsquote haben, werden kurz hintereinander an drei nicht allzu weit voneinander entfernten Hautstellen drei Quaddeln gesetzt. Die mechanische Reizung erfolgt in bestimmten Zeitabständen in der gleichen Reihenfolge der Injektionen. Dadurch, daß man bei der Reizung gleichzeitig auch immer wieder normales Gewebe testet, wovon die Versuchsperson jedoch infolge verbundener Augen keine Kenntnis hat, kann man der Suggestibilität recht gut begegnen. Durch Verbinden der Augen und durch Markieren der Lösungen mit bestimmten Zeichen, die nur dem Experimentator bekannt sind, läßt sich eine Beeinflussung der Aussagen durch Voreingenommenheit der Versuchsperson gegen bestimmte Präparate völlig ausschalten.

Um auch noch der Tatsache Rechnung zu tragen, daß die "Schmerzpunkte" nicht flächenhaft kontinuierlich verteilt sind, haben wir für einen Wert stets 5 Aussagen über die Schmerzgröße bei 5 eng benachbarten Punkten verlangt.

Bevor wir mit dem eigentlichen Versuch über die eben noch wirksame Grenzkonzentration begonnen haben, haben wir uns zunächst noch ein Bild über das ungefähre Ausmaß der Schmerzgröße in Abhängigkeit von der jeweiligen Belastung der Nadel bei normaler Sensibilität gemacht.

Versuchsanordnung des Vorversuches

Bei diesem orientierenden Vorversuch wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen - jeweils zur gleichen Tageszeit - das oben bereits näher bezeichnete Hautfeld - Streckseite des Unterarmes - an beiden Armen einer Versuchsperson getestet, um die Abhängigkeit der Schmerzempfindung von der Größe des Stichreizes zu ermitteln. Um eine etwaige Autosuggestion möglichst auszuschalten und zu vermeiden, daß die Versuchsperson beim Anblick der Nadelbelastung den zu erleidenden Schmerz bereits vorher abschätzen kann, wurden ihr die Augen verbunden. Die Belastung der Nadel war somit nur dem Experimentator bekannt. Zudem wurde die Belastung keineswegs in aufsteigender Gewichtsfolge gewählt, sondern wechselweise wachsend oder fallend; also nicht in der Reihenfolge, wie sie in der nachstehenden Tabelle aus Übersichtsgründen angegeben ist.

Es wurden insgesamt neun Belastungsstufen zwischen 25 und 100 g gewählt. Das Gewicht von Nadel und Nadelhalter ist in dieser Angabe jeweils mit enthalten.

Es betrug etwa 20 g. Mit jeder dieser neun Belastungsstufen wurden jeweils 5 Stichreize, und zwar an verschiedenen Stellen des genannten Hautfeldes, vorgenommen und die Schmerzgröße nach dem Urteil der Versuchsperson notiert. Selbstverständlich ist eine solche Beurteilung nur in sehr groben Stufen möglich und deshalb sollten sich ihre Aussagen lediglich auf die drei Qualitäten "sehr starker Schmerz", "mäßiger Schmerz" und "lediglich Berührungsempfindung" (Druck, kein Schmerz) beschränken. In der Tabelle sind diese Aussagen entsprechend der Reihenfolge durch +, (+) und - gekennzeichnet. Zur Belastung der Stichapparatur wurden die üblichen Gewichtssteine einer Apothekerwaage verwendet.

Ergebnisse des Vorversuches

Es zeigte sich (Siehe Tabelle 3!) zunächst ganz allgemein, daß für beide Arme als auch an beiden Tagen die Ergebnisse ziemlich übereinstimmend waren. Es zeigte sich ferner, daß das Intervall, in dem eine Unterscheidung der Schmerzempfindung innerhalb der drei genannten Qualitäten möglich ist, etwa zwischen 25 und 100 g liegt. Stichreize bei einer Belastung der Nadelspitze mit 25 g erwiesen sich durchweg nur als Berührungsempfindung, solche bei einer Belastung von 100 g in allen Fällen als starker Schmerz. Belastungen außerhalb dieser beiden Extremwerte führten stets zu den gleichen Empfindungen wie bei den Gewichten 25 g bzw. 100 g. Diese Aussagen sind daher in der Tabelle fortgelassen.

Wir haben nun noch, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, die einzelnen Urteile +, (+) und - mit $+=2$, $(+)=1$ und $- = 0$ bewertet. Das ist natürlich eine außerordentlich willkürliche Maßnahme. Mittelt man jedoch über die jeweils 20 Aussagen für eine Belastungsstufe, was man in Anbetracht der relativ guten Übereinstimmung der Ergebnisse für beide Arme an beiden Tagen durfte, so zeigt sich recht deutlich mit wachsender Belastung auch eine ziemlich stetig zunehmende "mittlere Schmerzgröße".

Stellt man diesen Befund in einem Diagramm dar (Siehe Diagramm 1 !), wobei auf der Abszisse die Belastung der Nadelspitze in g und auf der Ordinate die "mittlere Schmerzgröße" eingetragen werden, so gewinnt man jenen nachstehend wiedergegebenen Kurvenverlauf, der zumindest die Tatsache offenbart, daß zwar die Größe des Schmerzes mit zunehmender Belastung größer wird, jedoch nicht in gleichem, sondern in stetig abnehmendem Maße. Außerdem wird hier die bereits beim Experimentieren gemachte Erfahrung sehr augenfällig, daß

- (1) oberhalb einer gewissen Höchstbelastung der Schmerz praktisch nicht weiter zunimmt (die Nadel würde zudem in die Haut eindringen, und von Stichreizen auf die Haut wäre keine Rede mehr, und
- (2) unterhalb einer gewissen Mindestbelastung von Schmerz nicht mehr gesprochen werden kann.

Zunächst hatten wir mit der Festlegung eines solchen Schmerzdiagrammes bei normaler Sensibilität der Haut versuchen wollen, einen direkten Weg zur Bestimmung der eben noch wirksamen Grenzkonzentration von Anästhetika zu finden. Mit wachsender Anästhesierung der Haut müßte sich nämlich die Kurve in Richtung auf höhere Gewichte zur Abszisse parallel verschieben; denn je tiefer die Anästhesie ist, umso stärkere Reize sind erforderlich, um die gleiche Schmerzempfindung hervorzurufen. Das hieße also: Die eben noch wirksame Grenzkonzentration eines Anästhetikums wäre diejenige, bei der die Schmerzbelastungskurve gerade noch um einen gewissen, aber sehr kleinen Betrag nach rechts verschoben wäre.

Aber so bestechend ein solcher Weg auch erscheinen mag, er hat sich als technisch undurchführbar erwiesen; und zwar aus recht einleuchtenden Gründen:

Zur Erzeugung jener geringfügigen Hypästhesie, die sich nur noch um einen sehr geringen Betrag von der normalen Sensibilität unterscheidet, ist nämlich eine sehr niedrige Konzentration der Betäubungsflüssigkeit nötig. Die injizierte Menge an wirksamer Substanz ist dann aber auch so klein, daß die Hypästhesie infolge schnellen Abtransportes der Substanz im Gewebe oder infolge ihrer raschen Zerstörung an Ort und Stelle auch nur sehr flüchtig ist. Keinesfalls reicht dann die Zeit aus, um eine genügend große Zahl von Stichreizen ausführen zu können.

Auch ein zweiter Weg, der auf der Ermittlung solcher Diagramme beruht, erwies sich als nicht brauchbar. Da die Bestimmung der eben noch wirksamen Grenzkonzentration hier zu einem Standardvergleich verschiedener Anästhetika bezüglich ihrer Wirkungsintensität herangezogen werden soll, so könnte man selbstverständlich auf eine solche Methode verzichten, wenn man anders schneller zum Ziele käme.

Erzeugt man nämlich eine Quaddel mit einer Konzentration eines Anästhetikums, die noch einen genügenden Betrag oberhalb der eben noch wirksamen Grenzkonzentration liegt, so müßte sich eine Hypästhesie erzielen lassen, die nicht so rasch vergänglich ist, zumindest sollte sie in ihrer Dauer zur Durchführung einer ausreichenden Anzahl von Stichreizen langen. Aus dem Zahlenverhältnis der Konzentration verschiedener Anästhetika, mit denen jeweils

eine gleich große Rechtsverschiebung der Schmerz-Belastungskurve herbeigeführt wird, ließe sich dann leicht auch das Verhältnis der Wirkungsintensitäten der Anästhetika ersehen, worauf ja ein solcher Standardvergleich letzten Endes hinausläuft. Leider ist, wie gesagt, auch diese Methode gescheitert, weil der Bereich der Hypästhesie, in dem mit Belastungen gearbeitet werden kann, die nicht zu einer Hautverletzung führen, so schmal ist, und vor allem so nahe bei den noch eben wirksamen Grenzkonzentrationen liegt, daß eine optimale Testzeit nicht erreicht werden kann.

Versuchsanordnung des Hauptversuches

Immerhin ist der Weg, den wir zuletzt im Hauptversuch beschritten haben, und auf den ja schon weiter oben hingewiesen wurde, brauchbar genug, um schnell zu relativ guten Ergebnissen zu führen.

Die Anordnung dieser Versuche entspricht im wesentlichen der des Vorversuches und natürlich den bereits bei der Beschreibung unserer Methode erwähnten Einzelheiten, vor allem, was technische Daten und Kautelen zur Vermeidung von Irrtümern anbetrifft.

Für diesen Hauptversuch standen insgesamt drei Versuchspersonen zur Verfügung. Da aus dem naheliegenden Grunde der individuellen Empfindlichkeit der verschiedenen Versuchspersonen die erzielten Ergebnisse nicht untereinander genau übereinstimmen können, so kann man für die drei untersuchten Anästhetika selbstverständlich nur mittlere "eben noch wirksame Grenzkonzentrationen" bestimmen. Die Einzelwerte sind durchaus individuell gebunden. Anders ist es jedoch mit dem Zahlenverhältnis der drei Grenzkonzentrationen bei jeweils einer Versuchsperson. Diese Zahlenverhältnisse, auf die es ja der Standardvergleich abgesehen hat, müßten bei allen drei Versuchspersonen mit annähernder Genauigkeit gleich groß sein. Die nachfolgenden Tabellen rechtfertigen diese Vermutung in deutlicher Weise (Siehe Tabellen 4 bis 6 !).

Wie aus den Tabellen 4 bis 6 zu entnehmen ist, sind zur Erzeugung der Stichreize relativ hohe Belastungen gewählt worden - im allgemeinen sogar die Höchstbelastung von 100 g. Das verfolgt den Zweck, bei den Untersuchungen immer dann auch tatsächlich einen deutlichen Schmerz zu erzielen, wenn die normale Sensibilität bei der Injektion niedrig konzentrierter Lösungen erhalten geblieben ist. Irrtümer infolge zu geringer Belastung, die eine Hypästhesie vortäuschen kann, lassen sich auf diese Weise leichter vermeiden.

Bis zum Zeitpunkt der Belastung wurde im allgemeinen 10 Minuten nach der Injektion gewartet, sofern eine allzu flüchtige Hypästhesie nicht kürzere Wartezeiten (5 bzw. 2 Min.) erforderte. Wesentlich war es, um für alle drei Anästhetika gleiche Bedingungen zu schaffen, hauptsächlich im Bereiche der Grenzkonzentration mit gleichen Wartezeiten und gleichen Belastungen zu arbeiten.

Die Bedeutung der Zeichen +, (+) und - in den Tabellen 4 bis 6 ist die gleiche wie in Tabelle 3. Ein langer Strich anstelle der 5 Aussagen bedeutet: auch die Druckempfindung ist - zumindest teilweise - aufgehoben.

Um Wirkungsüberschneidungen zweier benachbarter Quaddeln zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß der Abstand der Quaddeln wenigstens 3 cm voneinander betrug. Diese Entfernung ist mit großer Sicherheit ausreichend, wie sich durch Strichreize in die Haut zwischen zwei solchen benachbarten Quaddeln leicht beweisen läßt.

Zur Untersuchung gelangten in diesem Hauptversuch drei Anästhetika:

- (1) das handelsübliche GRAVOCAIN 2.5 % + 1.25 mg% Adr. + 5 mg% LOVADIL und zum Standardvergleich die beiden bekannten Präparate:
- (2) NOVOCAIN "E" 2 % + 5 mg% SUPRARENIN und das dem GRAVOCAIN ähnliche moderne Präparat
- (3) XYLOCAIN 2 % + 1 : 80 000 EPINEPHRIN (Angabe des Herstellers)

Die Stichreize zur Erfragung der Schmerzintensität wurden selbstverständlich nur in dem engbegrenzten Bereich der Quaddel vorgenommen, da die Anästhesie-Ausdehnung lediglich bei den höheren Konzentrationen noch etwas weiter über die Umrisse der Quaddel hinausreicht. Bei den niedrigen Konzentrationen richtet man sich nach der Ausdehnung der sichtbaren Quaddel, um bei der Reizung kein normal sensibles oder zu schwach infiltrierte Gewebe zu treffen, denn obwohl die Verhältnisse der Flüssigkeitsverteilung in der Cutis anders sind als im subcutanen Bindegewebe, was ja die Bildung der Quaddel als solche beweist, so ist sicher ein gewisses Anästhesiegefälle am Rande der Quaddel vorhanden.

Als eigentliche "eben noch wirksame Grenzkonzentration", haben wir diejenige minimale Konzentration angesprochen, bei der nach wenigstens zwei Minuten nach der Injektion bei einer Belastung von 100 g ein Unterschied in der Schmerzempfindung gegen die normalempfindliche umgebende Haut eben noch vorhanden ist. Mit dieser Definition entgeht man einigermaßen der Schwierigkeit allzu willkürlicher Festlegung, denn geringfügige, aber sehr

kurzfristige und nicht mehr sicher bestimmbare Hypästhesien treten gelegentlich noch bei niedrigeren Konzentrationen auf.

Im ganzen gesehen, ist die Bestimmung der eben noch wirksamen Grenzkonzentration sowieso mehr oder weniger eine Festlegung einer Größenordnung und nicht einer fein abgestimmten Zahl.

Ergebnisse des Hauptversuches

Nach dieser Definition von der "eben noch wirksamen Grenzkonzentration" ergeben sich die in der Tabelle 7 für die drei untersuchten Lokalanästhetika wiedergegebenen Werte. In den drei Tabellen 4 bis 6 ist der Übersicht halber in der der Grenzkonzentration entsprechenden Tabellenspalte eine Markierungslinie eingetragen.

Während sich bei den beiden ersten Versuchspersonen eine gute Übereinstimmung in den Größenordnungen zeigt, liegen bei Versuchsperson 3 sämtliche Konzentrationen eine Verdünnungsstufe niedriger. Der Grund dafür mag in einer individuell gebundenen größeren Hautunempfindlichkeit gelegen haben.

Dennoch sind bei allen drei Versuchspersonen die Verhältniszahlen zwischen den Grenzkonzentrationen der drei Präparate gleich groß (Siehe Tabelle 8 !).

Die Anästhesietiefen verschiedener Präparate verhalten sich zueinander wie die reziproken Werte der dazu gehörigen "eben noch wirksamen Grenzkonzentrationen".

Der letzten Tabelle zufolge wäre dann unsere Untersuchungslösung, das GRAVOCAIN, also etwa doppelt so wirksam wie das Novocain, jedoch nur etwa halb so wirksam wie XYLOCAIN. Diesen Tatbestand kann man recht einprägsam veranschaulichen, wenn man - wenigstens in groben Zügen - das Abhängigkeitsverhältnis von "Schmerzwert" und Verdünnungsgrad in einem Diagramm als Übersicht darstellt.

Die jeweiligen, zu bestimmten Konzentrationen gehörigen "Schmerzwerte" werden dazu über die drei Versuchspersonen gemittelt - unter Berücksichtigung der Bewertung der Zeichen +, (+) und -, wie oben angegeben. Da oft bei einzelnen Konzentrationen mit verschiedenen Belastungsstufen gearbeitet wurde, so haben wir uns grundsätzlich auf den Wert bei maximaler Belastung und längstem gewählten Zeitablauf nach der Injektion festgelegt. Bei Einhaltung dieses Verfahrens ergibt sich der als Tabelle 9 aufgeschriebene Auszug aus den Tabellen 4 bis 6.

Trägt man nun in einem Schaubild auf der Abszisse, und zwar in logarithmischem Maßstab, die Konzentrationen ein und auf der Ordinate die "mittleren Schmerzzahlen", bei 10.0 beginnend und bei steigender Ordinate auf 0.0 abfallend, so ergeben sich drei Kurvenzüge, die - für jedes der drei Präparate charakteristisch - mehr oder weniger schnell, mit steigender Verdünnung, vom "mittleren Schmerzwert" 0.0 dem Wert 10.0 entgegenstreben.

Diese drei Kurven veranschaulichen sehr augenfällig, welches Präparat am schnellsten, bzw. am langsamsten, seine "eben noch wirksame Grenzkonzentration" erreicht. (Siehe Diagramm 2 !).

Nach diesem Diagramm erreicht, wie oben bereits festgestellt, das XYLOCAIN die größte Anästhesietiefe, NOVOCAIN die kleinste, während sich GRAVOCAIN zwischen diesen beiden Standardlösungen bewegt.

Geht man nun noch so weit, daß man einen bestimmten "mittleren Schmerzwert" festlegt, oberhalb dessen man von einer anästhesierenden Wirksamkeit nicht mehr sprechen will, so würden die Fußpunkte der Schnittpunkte zwischen den Kurven und dieser Grenzlinie auf der Abzisse gerade die eben noch wirksamen Grenzkonzentrationen für die drei Präparate darstellen. Die obere Grenze dieses "mittleren Schmerzwertes", bei der gerade noch von einer Anästhesie gesprochen werden soll, errechnet man durch Mittelwertbildung aus allen denjenigen Schmerzwerten, für die in den Tabellen 4 bis 6 die Bezeichnung "undeutliche Hypästhesie" angegeben wurde. Dieser Grenzwert würde, wie sich leicht nachrechnen läßt, etwa bei 8.0 liegen.

Die nach dieser Manipulation erhaltenen Ergebnisse für die eben noch wirksame Grenzkonzentration der drei untersuchten Lösungen stimmen mit den oben bereits aufgeführten Resultaten überein.

Selbstverständlich soll diese Methode nicht als ein Weg zur exakten Bestimmung der Lage der Grenzkonzentration aufgefaßt werden. Dazu sind die Fehlerquellen viel zu groß! Denn gerade im Bereiche der Grenzlinie streuen die ermittelten "Schmerzwerte" besonders stark (Siehe Diagramm!).

Wesentlich deutlicher ist das Bild bei dem "mittleren Schmerzwert" 3.0 (strichpunktierte Horizontale). Bei dieser Anästhesietiefe tritt deutlich hervor, welche Wirkungsunterschiede zwischen den drei Präparaten bestehen.

Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

Vergleicht man die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchung über die Anästhesietiefe mit den Ergebnissen anderer Autoren, so zeigen sich recht gute Übereinstimmungen - soweit sie den Vergleich von NOVOCAIN mit XYLOCAIN anbetreffen. Da wir ja ebenfalls diese beiden Präparate zum Standardvergleich mit GRAVOCAIN verwendet haben, können wir also einen gewissen Maßstab an unsere Resultate legen, um auch auf diese Weise das Ergebnis zu sichern.

So findet sich zunächst bei RHODE (6) die Wirkungsgrenze für NOVOCAIN mit 0.01 in NaCl angegeben, was einer Konzentration von 1 : 200 entsprechen würde. Dieselbe Grenze liegt nach unserer Ermittlung bei 1 : 500. Die Größenordnung wäre also richtig getroffen. Für die vorhandene zahlenmäßige Abweichung gibt es natürlich vielerlei Erklärungen. Vor allem aber findet sich in der zitierten Arbeit von RHODE kein Hinweis darauf, was er unter dieser Wirkungsgrenze verstanden haben will. Außerdem ist kaum anzunehmen, daß RHODE wie wir das Handels-NOVOCAIN untersucht hat, sondern vielmehr seine Angabe auf reines Procain bezieht.

In seinen Erörterungen über die "relative Toxizität" gibt GOLDBERG (8, Zit. HARNISCH -34-) an, daß vom XYLOCAIN wegen seiner NOVOCAIN-Menge gebraucht wird, was sich wiederum gut mit unseren Ermittlungen deckt.

Analoge Ergebnisse finden sich in den graphischen Darstellungen einer Arbeit von HARNISCH (5) und ebenso in entsprechenden Untersuchungen von SCHÜLE (18). In einem Versuch nach THER (4) der Prüfung der Leitungsanästhesie am freipräparierten Ischiadicus dekapitierter Frösche, durch Unterbrechung der nervösen Leitung und Kontrolle des Beinanziehungsreflexes hat HARNISCH (5) ebenfalls nachgewiesen, daß XYLOCAIN, ebenso wie HOSTACAIN, viermal stärker wirksam ist als NOVOCAIN.

MARTIN und SCHLADEN (26), die auf dem Wege elektrometrischer Anästhesietiefenbestimmungen eine "relative Reizschwellenerhöhung" (d. i. : Verhältnis von maximaler zur Ausgangsreizschwelle - besseres Maß zum Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Versuchspersonen) errechnen, geben für das Wirkungsverhältnis von XYLOCAIN zu NOVOCAIN 4.2 : 2.3 an (Mittelwerte verschiedener Versuchspersonen).

Noch deutlicher übereinstimmend mit unseren Untersuchungen sind die Werte, die HOLLER (35) angegeben hat: Verhältnis der anästhesierenden Wirkung von NOVOCAIN und XYLOCAIN = 1 : 3.

Zusätzliche Ergebnisse des Hauptversuches

Der Anästhesie-Eintritt erfolgte in sämtlichen Fällen sofort nach der Injektion, wovon wir uns durch einen Stich mit 100 g Belastung in das Quaddelzentrum unmittelbar nach der Injektion stets überzeugt haben.

Mit der Maßnahme, an einer Quaddel nacheinander verschiedene Messungen vorzunehmen, beabsichtigten wir, ein Bild über die Schnelligkeit des Abklingens der Anästhesie bzw. der Hypästhesie zu gewinnen.

Wie wir nebenher feststellen konnten, und wie teilweise auch aus den Tabellen hervorgeht, liegt bei den unverdünnten Lösungen die Anästhesiedauer bei mehreren Stunden; von der ungefähren Dauer einer Stunde ist sie auch noch bei den konzentrierteren Lösungen. Mit zunehmender Verdünnung ist sie immer kurzzeitiger, um schließlich im Bereiche der Grenzkonzentration einige wenige Minuten zu betragen.

Der Hauptversuch gab Anlaß, noch einige weitere Erscheinungen außer der Lage der Grenzkonzentration zu beobachten, auf die jedoch in späteren speziellen Kapiteln noch genauer eingegangen wird:

Beim GRAVOCAIN tritt als Injektionsempfindung selbst bei niedrigen Konzentrationen ein nicht unbeträchtlicher Brennschmerz in Erscheinung. Bei der reinen Lösung und bei einer Verdünnung von 1 : 10 ist er sehr heftig, stechend. Bei einer Verdünnung von 1 : 500 ist er noch deutlich wahrnehmbar. Er ist geradezu so charakteristisch für das Mittel, daß schließlich alle drei Probanden das GRAVOCAIN an eben diesem Brennschmerz wiedererkannten, ohne zu wissen, was injiziert wurde. Selbst bei der Verdünnung 1 : 2 000 ließ sich ein zwar leichtes, aber doch ungemütliches Jucken fühlen. Während das XY-LOCAIN in allen Konzentrationen völlig ohne die lästige Nebenerscheinung einer Injektionsempfindung eingespritzt werden kann, verursacht auch das NOVOCAIN in der Handelslösung und in einer Verdünnung von 1 : 10 einen leichten Brennschmerz. In Konzentrationen darunter wird die Injektion ohne Beschwerden vertragen.

Zwar werden wir uns im weiteren Verlaufe noch eingehender mit der Anämie bei der Anästhesierung mit vasokonstriktorhaltigen Betäubungsflüssigkeiten zu beschäftigen haben; da jedoch schon bei diesen Versuchen aufschlußreiche Beobachtungen über die anämisierende Wirkung der drei untersuchten Präparate gemacht wurden, so sollen sie auch hier bereits erwähnt werden:

(1) in allen Fällen - und mit zunehmender Verdünnung umso deutlicher hervortretend - überdauerte die Anämie die Anästhesie.

- (2) Mit weitem Abstand am besten ausgebildet war stets die Anämie beim NOVOCAIN, was mit Sicherheit auf dessen relativ hohen SUPRARENIN-Zusatz zurückgeführt werden darf. XYLOCAIN und GRAVOCAIN teilen sich den zweiten Platz, wobei augenscheinlich das XYLOCAIN eine geringfügig bessere anämisierende Wirkung aufweisen kann als das GRAVOCAIN, obwohl dieses den zusätzlichen Vasokonstriktor LCVADIL enthält. (Die Größe der Zusätze des Adrenalins ist bei beiden Präparaten gleich.)
- (3) Die anämisierte Zone ist in allen Fällen ausgedehnter als die anästhetische; sie überragt die Umrisse der Quaddel bedeutend - sofern es sich um nicht zu niedrige Konzentrationen der jeweiligen Lösung handelt. (Beim NOVOCAIN ist diese Beobachtung wegen der besonders starken Anämie am eindruckvollsten.)
- (4) Bei sehr großen Verdünnungen der Handelslösung - also etwa im Bereich der eben noch wirksamen Grenzkonzentration - ist nur noch die eigentliche Quaddel anämisch. Diese Erscheinung ist nicht allein der Wirkung der Vasokonstringentien zuzuschreiben, sondern beruht sicherlich in erster Linie auf der ödemisierenden Wirkung der injizierten Flüssigkeitsmenge. Den sicheren Nachweis hierfür liefert eine Kontrollinjektion von 0.2 ml physiologischer Kochsalzlösung (anstelle des Anästhetikums). Auch in diesem Falle ist die entstandene Hauterhabenheit sichtbar anämisch.

Die Hauterhabenheit der Quaddel ist in ihrer Verweildauer relativ unabhängig von der Konzentration und der Art des injizierten Anästhetikums. Im allgemeinen ist sie bereits nach spätestens 8 Minuten wieder verschwunden, gelegentlich noch früher (3 Minuten). Erstaunlicherweise ist eine Quaddel von physiologischer NaCl-Lösung am dauerhaftesten; sie schwand bei unseren Versuchen erst nach etwa 25 Minuten!

Den eigentlichen Grund für den Kontrollversuch mit der Kochsalzlösung bildete der Wunsch zu ermitteln, ob mäßige Hypästhesien eventuell auf das Verdünnungsmittel zurückgeführt werden konnten. Sämtliche NaCl-Quaddeln zeigten jedoch einwandfrei unveränderte Sensibilitätsverhältnisse der Haut. (Das entspricht der bereits von SCHLEICH (36, zit. KÖTZ -37-) anhand von Quaddelversuchen gemachten Entdeckung, "daß die physiologische Kochsalzlösung eine Quaddel bildet, welche die Sensibilität der Cutis intakt ließ".

Abschließende Betrachtungen

Es gibt in der Fachliteratur eine Reihe von Schriften - aus der die Arbeit von RHODE (6) als bemerkenswerteste herausgehoben zu werden verdient -, die sich damit befassen, ob die Zusätze zu den Anästhetika - als da sind: Vaso-konstriktoren, Puffersalze, Stabilisatoren und Lösungsmittel - die Tiefe der Anästhesie beeinflussen. Schließlich ist auch untersucht worden (RHODE -6-), ob der Isotonie und Isoionie hier eine Bedeutung zukommt. Stark von der Isotonie abweichende Lösungen verursachen eine zusätzliche Anästhesie. Wir wollen uns in dieser Arbeit jedoch nur mit diesem Hinweis begnügen. Eigene Untersuchungen zu diesem Problem haben wir nicht vorgenommen.

Es ist seit längerem bekannt, daß Anästhesie nicht nur von den als sogenannte Anästhetika geschaffenen speziellen Verbindungen erwirkt werden kann. Es gibt eine beträchtliche Reihe von Substanzen, teilweise sogar anorganischer Natur, die durchaus analoge Wirkungen erreichen (SCHAUMANN -3-). Hierher gehören u. a. Phenol und andere Oxyderivate, Narkotika in größerer Konzentration und vor allem alle reizenden Stoffe bei längerer Einwirkung (LANG-BEIN, Zit. SCHAUMANN -3-). Trotz dieser örtlich betäubenden Eigenschaften dieser Stoffe zählt man sie gemäß der klassischen Definition der Lokalanästhetika nicht zu diesen, da sie Dauerschädigungen hinterlassen. Nach dieser Definition sind Lokalanästhetika nur solche Körper, die die Erregbarkeit und Leitfähigkeit der peripheren Nerven in spezifischer und reversibler Weise aufzuheben vermögen (SCHAUMANN -3-).

Unter "spezifisch" ist hier zu verstehen: die genannten Körper dürfen in den Konzentrationen, in denen sie die Nervenleitung aufheben, keinen Einfluß auf die Funktionen anderer Körperzellen ausüben.

Die Forderung der "Reversibilität" verlangt, daß die Leitungsunterbrechung mit keiner bleibenden Schädigung am Nerven verbunden sein darf.

Versuche über die Reversibilität der Anästhesie mit GRAVOCAIN haben wir nicht angestellt. Eine solche Prüfung, die im allgemeinen am freipräparierten Froschischadicus (THER -33-) vorgenommen wird, bliebe Gegenstand späterer Untersuchungen. Nach unseren klinischen Erfahrungen mit GRAVOCAIN und im Zusammenhang mit den Beobachtungen bei den Quaddelversuchen konnten Dauerschädigungen durch GRAVOCAIN-Anwendung in keinem Falle festgestellt werden.

2) Anästhesielatenz (-dauer und -ausdehnung)

Obwohl wir unter dem Kapitel 3, "Ausdehnung und Dauer von Anästhesie und Anämie" diese Fragen noch eingehend behandeln werden, so soll doch hier ein kleiner Versuch eingeschaltet werden, den wir zur Bestimmung von Anästhesielatenz, -dauer und -ausdehnung durchgeführt haben. Er ist wegen seiner Einfachheit erwähnenswert und auch wegen der Tatsache, daß er unmittelbar aus dem praktischen zahnärztlichen Tätigkeitsbereich herausgegriffen ist. Es ist ein Versuch, den auch HARNISCH (5) bei seiner Prüfung des HOSTACAINs angewandt hat. Im einzelnen ist es ein Doktorandenselbstversuch, bei dem jeweils 0,5 ml der Prüflösung in die Mittellinie der Umschlagfalte des Unterkiefers (spina mentalis) injiziert werden.

Die Anästhesieausdehnung wurde auch in unserem Versuch mit Hilfe von Stichreizen einer Sonde festgestellt. Zur Untersuchung standen 10 Probanden zur Verfügung, an denen die drei Präparate XYLOCAIN, NOVOCAIN und GRAVOCAIN nacheinander getestet wurden. Bei den Angaben in der Übersichtstafel (Tabelle 10) handelt es sich also um Mittelwerte.

Getestet wurden ebenfalls die vier Prüfpräparate W 8981, die zur Entwicklung des GRAVOCAINs geführt haben. Bei den drei Hauptpräparaten handelt es sich um handelsübliche Lösungen. Eine Abstimmung aufeinander bezüglich Menge der Zusätze etc. haben wir im Gegensatz zu HARNISCH (5) nicht vorgenommen, denn letzten Endes sind ja doch die Wirkungen der käuflichen Präparate von größerem Interesse.

Nach der Darstellung in Tabelle 10 zeigt sich deutlich, daß mit den Präparaten vom Typ des Lidocains (XYLOCAIN und GRAVOCAIN) eine größere Anästhesieausdehnung erreicht wird als mit dem altbekannten NOVOCAIN (HARNISCH -5- ermittelte für XYLOCAIN und NOVOCAIN die gleichen Relationen wie wir und gibt zudem die Anästhesieausdehnung für HOSTACAIN, einem weiteren Lidocainabkömmling, die gleiche Größe von $\sqrt{2}$ bis $\sqrt{2}$ an).

Wie sich weiterhin zeigt, ist der Konzentrationsunterschied zwischen den beiden untersuchten GRAVOCAINlösungen (1.28% bzw. 2.56%) ohne feststellbaren Einfluß auf die Größe der räumlichen Ausbreitung. Bei einzelnen Versuchspersonen traten zwar Unterschiede auf, die jedoch ebenso gut auf die individuelle Empfindlichkeit zurückgeführt werden könnten. Zumindest bestand kein Anlaß, die Ausdehnung der Anästhesie bei Verwendung der 1.28%-igen Lösung für geringer zu halten, da in manchen Fällen mit dieser Lösung auch größere Ausdehnungen erzielt wurden.

Auffallend an den Ergebnissen ist die bedeutend geringere Latenzzeit der Lidocaine gegenüber Procain. XYLOCAIN und unser Prüfpräparat GRAVOCAIN (mit 1 bis 2 Minuten) übertreffen gemeinsam das NOVOCAIN (mit 5 bis 6 Minuten) beachtlich. Diese Tatsache wird von allen Autoren bestätigt, die sich mit Lidocainen beschäftigt haben (u. a. seien nur genannt HARNISCH -5-; MEYER -1-; EKMANNER und PERSSON -38-; FISCHER -39; MARTIN und SCHLADEN -26; SCHÜLE -18-; FRANK -17-; WIEDLING -9-).

G. FISCHER (39) führt die geringen Latenzzeiten und die größere Anästhesieausbreitung beim XYLOCAIN auf eine anderen Präparaten überlegene Penetrationsfähigkeit der Lösungen im Gewebe und auf seine große Affinität zur Nervenfasern zurück. Wegen seiner nahen chemischen Verwandtschaft des XYLOCAINS mit GRAVOCAIN mag für dieses sicherlich die gleiche Überlegung gelten. (HARNISCH -5- gibt ebenfalls als Gründe für eine stärkere Wirksamkeit ein größeres Diffusionsvermögen und eine stärkere Beeinflussung des Nerven - lokalanästhetische Spezifität - an.)

Auf die Schnelligkeit des Anästhesie-Eintrittes sind allerdings auch noch andere Faktoren von Einfluß: so stellen BENEDIKT und Mitarb., GROS und SALMAN (Zit. HOLLER -40-) eine Beschleunigung - besonders bei Procain - des Wirkungseintrittes bei Anästhesie im alkalischen Medium fest, (weil angeblich nur die Procainbase das Gewebe betäubt, die sich in basischem Milieu schneller aus dem Procainsalz bildet).

Auch der Zusatz von "Hyaluronidase", eines Fermentkomplexes, soll nach deutschen Erfahrungsberichten (ROSENTHAL -41-; I. PÖPPEL und E. MANKEL -42-; G. KORKHAUS -43. Heft 10-; SCHUBERT -44-; E. SAUERWEIN -45-; alle Zit. SAUERWEIN -46-) zu einer doppelt so raschen Anästhesie führen. SAUERWEIN (46) weist diesen Sachverhalt experimentell nach durch Verkürzung der Sterbezeiten weißer Mäuse bzw. durch Latenzzeitverkürzungen für den Eintritt des Krampfstadiums bei Meerschweinchen nach Zusatz von Hyaluronidase zum XYLOCAIN.

Ebenso sieht WIEDLING (9) den besseren Erfolg der Lidocaine in bezug auf Wirkungsschnelligkeit in der größeren lokalanästhetischen Spezifität. Auch nach SCHÜLE (18) wird die Wirksamkeit der Terminalanästhesie vor allem durch die gute Diffusionsfähigkeit durch die Knochensubstanz hervorgerufen.

Bezüglich der Anästhesiedauer ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede. Jedoch scheint bei geringeren Konzentrationen die Anästhesiedauer vermindert zu sein, wie wir aus den Versuchen mit den vier Prüfpräparaten W 8981 schließen konnten. Das deckt sich mit der Ansicht von LAUBENDER

und GERLOUGH (Zit. SCHAUMANN -3-) und AXMACHER (19), wonach die Dauer der Anästhesie zur angewandten Konzentration in einem logarithmischen Verhältnis steht. Nach THER (4) tritt eine Verlängerung der Anästhesiedauer durch Erhöhung der Konzentration nur in einem bestimmten Dosisbereich auf, und STÜBEN (21) glaubt, daß möglicherweise durch Vervielfachen der 2%igen Konzentration keine Verlängerung der Anästhesiedauer mehr erzielt werden kann, denn bei seinen Versuchen erwiesen sich 4%ige Lösungen bereits kürzer wirksam als 2%ige.

Auffallend ist an den Ergebnissen der Anästhesiedauer für die W 8981-Prüfpräparate auch die Erscheinung, daß durch den LOVADIL-Zusatz offenbar eine Verlängerung der Anästhesiedauer eintritt. Da es sich beim LOVADIL um einen Vasokonstriktor handelt, muß wohl die Wirkungsverlängerung auf eine Verzögerung des raschen Abtransportes infolge einer stärkeren Anämisierung des betroffenen Gewebsbezirkes zurückgeführt werden. Eine solche Wirkung der vasokonstriktorisches Zusätze ist lange bekannt, nicht zuletzt war sie der Grund zur Verwendung gefäßverengender Stoffe bei der lokalen Anästhesie.

Einen anderen, der Methode von SOEHRING (47) analogen Weg zur Bestimmung von Eintritt und Ende der Anästhesie beschreibt STÜBEN (21), dessen Versuchsergebnisse mit den unseren gemeinsam haben, daß auch sie eine Überlegenheit der Lidocaine vor den Procainen anzeigen. Er führt seine Versuche an der Hauptquaddel 700 bis 750 g schwerer Meerschweinchen durch, wobei jeweils 0,2 ml des zu untersuchenden Anästhetikums und des Standards intracutan in beide Flanken von je drei Tieren (bilateralsymmetrisch) injiziert werden. Mit einer Injektionsnadel werden dann in einem bestimmten Meßrhythmus jeweils 6 Stichreize in einer kreisförmigen Entfernung von 8 mm vom Zentrum (weil dieses meist sofort anästhetisch ist) ausgeführt und deren Beantwortung mit dem Quieken der Tiere als registrierte Stichreize, ansteigend von 6 bis 0, in Abhängigkeit von der Zeit, graphisch dargestellt. Die Versuchsauswertung erfolgt nach THER (4), wobei zur exakten Ermittlung von Anästhesie-Eintritt und Ende die graphische Bestimmung der Halbwertszeit, jener Zeit, bei der von 6 Stichreizen nur noch 3 durch Quieken beantwortet werden, herangezogen wird. Das exakte Anästhesieende wird durch Messung im Zentrum der Quaddel festgelegt.

Die Zahlenangaben über die Anästhesiedauer in der Tabelle 10 stellen selbstverständlich keine absoluten Werte dar, die unveränderlich auf sämtliche zahnärztliche Eingriffe übertragen werden können. Solche Zahlenangaben sind wesentlich abhängig von der Art und dem Ort der Applikation und von der Menge der injizierten Lösung. Das gleiche gilt für die Zahlenangaben,

die sich weiter unten in den Versuchen über die Dauer und Ausdehnung von Anästhesie und Anämie ergeben. Der Wert aller dieser Angaben ist nur in dem Vergleich der Eigenschaften verschiedener Präparate zu suchen.

Darüber hinaus ist die Anästhesiedauer bei operativen Eingriffen stets etwas kürzer als im Versuch (HARNISCH -5-).

3) Dauer und Ausdehnung von Anästhesie und Anämie

Methode

Zur Bestimmung von Dauer und Ausdehnung sowohl der Anästhesie als auch der Anämie haben wir uns für einen Versuch entschieden, der bei pharmakologischen Untersuchungen über Anästhetika gern angewandt wird und den auch HARNISCH (48) bei seinen "klinischen und experimentellen Untersuchungen über das Anästhetikum Melästhin" bevorzugt hat. Es ist der Quad-
delversuch am menschlichen Unterarm. HARNISCH hat dabei den Verlauf der Anästhesie und Anämie graphisch in cm^2 als Funktion der Zeit dargestellt, wobei die Messungen bis zu einer Zeit von 240 Minuten alle 10 Minuten und danach alle 60 Minuten vorgenommen wurden.

Wir haben dabei auf die in einer Mainzer Dissertation von 1952 niedergelegten, sehr übersichtlichen und zu dieser Frage auch sehr eingehenden Experimente von KÖTZ (37) zurückgegriffen. Die Versuche von KÖTZ sind den von HARNISCH (48) 1951 angestellten angelehnt worden. KÖTZ hat außerdem u. a. die gleichen Präparate untersucht - selbstverständlich mit Ausnahme des GRAVOCAINS - wodurch sich für uns gute Vergleichsmöglichkeiten für die erhaltenen eigenen Werte bieten.

Nach O. GROS (Zit. KÖTZ -37) bergen, abgesehen von der suggestiven Beeinflussung, die Quad-
delversuche zweifellos den Fehler der individuellen Empfindlichkeit - wir sind auf diese Dinge bei der Anästhesietiefe bereits eingegangen -; er folgert daraus, daß bei Reihenuntersuchungen (dieser Art) von Anästhetika die Versuchsperson immer die gleiche sein muß und dem Ergebnis nur ein relativer Wert beigemessen werden darf.

Unsere Ansprüche an die Methode sind keineswegs größer, denn es handelt sich ja um einen Standardvergleich. Nichtsdestoweniger haben wir in Anlehnung an HARNISCH (49), der mit 20 Versuchspersonen gearbeitet hat, fünf Versuchspersonen herangezogen und die Mittelwerte dann tabellarisch aufge-

zeichnet. Größere Abweichungen der Einzelergebnisse vom Mittelwert haben sich dabei in keinem Falle ergeben, so daß wir auf eine Gesamtdarstellung verzichten können.

Versuchsanordnung

Über die Erzeugung der Quaddeln braucht hier nichts mehr geäußert zu werden, sie geschah nach dem unter dem Absatz "Anästhesietiefe" bereits eingehend beschriebenen Verfahren.

Als technische Hilfsmittel dienten auch hier wieder eine 1 ml "Tuberculin"-Recordspritze mit einer Teilung von 100 Strichen und eine 17-er V₂A-Kanüle. Auch KÖTZ (37) bevorzugt ein solches Kanülenkaliber, da "dickere Kanülen das intracutane Injizieren in die Haut des Unterarmes erschweren. Bei dünneren Kanülen muß ein erheblich stärkerer Druck ausgeübt werden, was zu größerem Verlust von Injektionsflüssigkeit entlang des Spritzenstempels führt".

Es erwies sich bei diesen Quaddelversuchen, bei denen es in erster Linie auf eine langdauernde, exakte Beobachtungsarbeit ankommt, als geeigneter, anstelle der Streckseite des Unterarmes die innere, die Beugeseite, zum Testen heranzuziehen, da diese im Gegensatz zu jener unbehaart ist.

Injiziert wurde auch bei diesen Versuchen eine Menge von 0.2 ml pro Quaddel. Entgegen KÖTZ, über eine Dauer von 50 sec. zu injizieren, haben wir an der Injektionszeit von 20 bis 30 sec. festgehalten, was im allgemeinen auch ohne Hautschädigungen, Verlust von Betäubungsflüssigkeit und lästigem Injektionsschmerz bequem durchführbar ist. Zur Abgrenzung der anästhetischen Zone in der Umgebung der Quaddel von normal empfindlichem Gewebe haben wir der Einfachheit halber mit einem - vorher auf intakte Spitzen geprüften - Stechzirkel vorgenommen. Die Anwendung des oben beschriebenen einfachen Apparates zur Erzeugung dosierbarer Stichreize wäre hier etwas umständlich, zumal die Grenze des anästhetischen Bezirkes stets recht gut gegen die normalempfindliche Umgebung abgesetzt war. Auf die Erzeugung reproduzierbarer Stichreize kam es also hier nicht an. Darüber hinaus bietet der Stechzirkel den Vorteil, die anästhetische Zone leichter ausmessen zu können. Wenn man nämlich die zur Vermeidung unnötiger Hautbeschädigungen etwas abgestumpfte Spitze des einen Zirkelschenkels im Zentrum der Quaddel, das sich fast mit der Einstichstelle der Injektionskanüle deckt, ansetzt, so kann man mit der Spitze des anderen Schenkels den Rand der im allgemeinen annähernd kreisförmigen anästhetischen Zone abtasten. Aus dem mittleren Radius des umschriebenen Gebietes läßt sich dann leicht die Fläche in cm² errechnen.

Der stets gut sichtbare anämische Bereich wurde mit dem gleichen Gerät ausgemessen.

Bei dem vorliegenden Versuch über Ausdehnung und Dauer von Anästhesie und Anämie haben wir im Gegensatz zu KÖTZ (37) davon Abstand genommen, den Probanden über die Art des jeweils getesteten Anästhetikums im Unklaren zu lassen, weil nach unserer Ansicht die suggestiven Einflüsse hier kaum nennenswert sind. Die Beobachtung des Verhaltens der Quaddel ist hier ja in erster Linie eine Arbeit des Experimentators.

Im einzelnen beobachtet wurden für die drei Präparate XYLOCAIN, NOVOCAIN, GRAVOCAIN

- (1) Ausdehnung und Dauer der Anästhesie,
- (2) Ausdehnung und Dauer der Anämie,
- (3) die Späthyperämie, eine Erscheinung, die man als Reaktion des Gefäßsystems auf die vorausgegangene Einwirkung der gefäßverengenden Stoffe auffassen kann.

Ergebnisse

Wie aus der Tabelle 11 und aus den danach gezeichneten Diagrammen 3 bis 5 entnommen werden kann, ergeben sich folgende Sachverhalte:

- (1) Anästhetische und anämische Zone sind bei keinem der drei Präparate in ihrer Ausdehnung kongruent oder wenigstens flächengleich. Vielmehr ist die anämisierte Zone bedeutend größer, was besonders beim NOVOCAIN wegen seines hohen SUPRARENIN-Zusatzes deutlich in Erscheinung tritt.
- (2) Die Dauer der Anämie übertrifft die der Anästhesie im allgemeinen. Beim NOVOCAIN ist diese Tatsache besonders erheblich. Die Zeitdifferenz beträgt hier über drei Stunden! Es ist ausgesprochen interessant zu beobachten, wie sich der helle anämische Flecken beharrlich nach der längst abgeklungenen Anästhesie hält. Auch diese Erscheinung dürfte auf die Wirkung der 5 mg% SUPRARENIN zurückzuführen sein. Beim XYLOCAIN, das nur 1 : 80 000 EPINEPHRIN (d. s. 1.25 mg%) enthält, ist diese Zeitdifferenz nur noch knapp eine halbe Stunde groß; beim GRAVOCAIN sind Anästhesie und Anämie allem Augenschein nach etwa gleichzeitig beendet. Dieser Sachverhalt ist besonders deshalb etwas merkwürdig, weil das GRAVOCAIN zusätzlich zu den 1.25 mg% Adrenalin noch 5 mg% LOVADIL enthält. Eine Verbesserung der Anämie wird also weder in bezug auf Dau-

er noch auf Ausdehnung gegenüber dem XYLOCAIN erreicht, obgleich es sich ja bei LOVADIL um einen nachweisbar gefäßverengenden Stoff handelt.

Nach den Angaben der Herstellerfirma verfolgt der LOVADIL-Zusatz überdies einen anderen Zweck, auf den später noch eingegangen wird. Er soll jedenfalls nicht zur Erzeugung einer besseren Anämie allein dienen.

- (3) Während zwar das NOVOCAIN mit seiner auffallend starken Anämie seine beiden Konkurrenzpräparate XYLOCAIN und GRAVOCAIN weit übertrifft, so ist es ihnen jedoch bezüglich der Schnelligkeit der Anästhesieausbreitung und auch der Anästhesiedauer bemerkenswert unterlegen. (Diese Tatsachen haben wir weiter oben schon einmal feststellen können.)
- (4) Das Ausmaß der beobachteten reaktiven Hyperämie war lediglich beim NOVOCAIN, wohl ebenfalls infolge des SUPRARENIN-Gehaltes, nennenswert. Beim XYLOCAIN war sie unbedeutend, während wir beim GRAVOCAIN gar keine Späthyperämie feststellen konnten. Nach dem völligen Verschwinden der Anämie zeigt sich vielmehr an der Stelle der geschwundenen Quaddel wieder die normale Hautfarbe. Vielleicht kann man daraus die klinische Gegebenheit ableiten, daß nach GRAVOCAIN-Applikation zwar eine normale Einblutung in die Alveole extrahierter Zähne erfolgt, die Gefahr eventueller Nachblutungen kaum vorhanden ist, auch nicht eine lästige Hyperämie der Pulpa nach einer Anästhesie beim Beschleifen von Zähnen oder bei der Präparation pulpennaher Kavitäten. HARNISCH (49) weist in diesem Zusammenhang ebenfalls auf die Bedeutung der reaktiven Hyperämie hin! Die klinischen Untersuchungen im III. Teil der Arbeit werden diese Vermutung bestätigen.

Die Injektionen als solche waren bei NOVOCAIN und auch bei XYLOCAIN völlig schmerzlos. Anders war es beim GRAVOCAIN, das bei der Injektion heftige stechende Schmerzen verursachte. Dieses Verhalten haben wir bereits bei der Testinjektion an der Spina mentalis beobachten können. Bei der Bestimmung der eben noch wirksamen Grenzkonzentration haben wir gleichfalls darauf hinweisen müssen. Immerhin heilten sämtliche Einstichstellen - bei allen drei Präparaten gleichermaßen - gut und ohne Hinterlassen von Narben ab. Das Jucken der betroffenen Stellen noch einige Stunden nach dem Versuch ist sicherlich auf die, wenn auch geringfügige, unvermeidliche Hautläsion zurückzuführen.

Wie aus der Tabelle 11 und aus den drei Diagrammen 3 bis 5 weiterhin hervorgeht, haben wir den Meßrhythmus so gewählt, daß in den ersten 20 Minuten

alle 5 Minuten abgelesen wurde, um einen besseren Einblick in die Anästhesie-Ausbreitungsgeschwindigkeiten zu bekommen; bis zur Zeit von 120 Minuten wurde nur noch alle 10 Minuten gemessen. Danach - bis zu 240 Minuten - reichten 30 Minuten vollkommen wegen der schwächer werdenden Veränderungen aus. Nach 240 Minuten schließlich genügte die stündliche Able-
sung.

Das exakte Ende von Anästhesie und Anämie wurde durch Stichreize im Quaddelzentrum ermittelt.

Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

KÖTZ (37), der neben NOVOCAIN und XYLOCAIN noch MEROPITAN, MUCAIN, NEOISOALKALIN, MELÄSTHIN, ABC-BAYER und selbstzubereitete NOVOCAIN-Lösungen (alle Präparate in verschiedenen Konzentrationen und mit verschiedenen Zusätzen) untersucht hat, hat für NOVOCAIN und XYLOCAIN Werte erhalten, die sich mit den unseren einigermaßen decken.

Zur Beurteilung der Empfindlichkeit der voranstehend angewandten Methode des Quaddelversuches am menschlichen Unterarm zur Bestimmung von Dauer und Ausdehnung der Anästhesie und Anämie seien hier noch vergleichsweise die von uns erhaltenen Werte denen von KÖTZ (37) und HARNISCH (49) gegenübergestellt (siehe Tabelle 12). Leider stehen uns bei HARNISCH nur seine Ergebnisse für NOVOCAIN zur Verfügung.

Nach Quaddelversuchen an Meerschweinchen hat HARNISCH (49) analoge Ergebnisse wie wir am menschlichen Unterarm erzielt (Mittelwerte über je 24 Tiere). Auch seine klinischen Beobachtungen decken sich mit seinen experimentell erhaltenen Resultaten.

Man mag die Gegenüberstellung in Tabelle 12 als Gradmesser der Zuverlässigkeit der erhaltenen Ergebnisse ansehen.

(b) DIE VERTRÄGLICHKEIT

Begriffsbestimmung und Allgemeines

Zur Beurteilung neuerer Medikamente gehört nicht allein die Beachtung ihrer spezifischen Leistungsfähigkeit - auch die Verträglichkeit eines Präparates ist von eminenter Bedeutung für seine klinische Brauchbarkeit. Letzten Endes

hängt die Entwicklung der Dosierungsvorschriften wesentlich von der Verträglichkeit ab.

Diese Verträglichkeit wird bestimmt von der Art und Größe der sogenannten Nebenerscheinungen, die praktisch allen Heilmitteln ausnahmslos in stets mehr oder weniger starkem Maße anhaften. Gerade diese Nebenwirkungen sind es, denen bei pharmakologischen Prüfungen größtes Interesse entgegengebracht wird, denn zum Wert eines Therapeutikums gehört es, daß gute spezifische Eigenschaften nicht mit schädigenden Nebeneinflüssen auf den Organismus erkauft werden müssen.

Man kann die Untersuchungen über die Verträglichkeit grundsätzlich in zwei verschiedene Richtungen aufteilen: die erste befaßt sich mit den Nebenwirkungen des zu prüfenden Stoffes auf den Ort seiner Anwendung, die zweite mit seinen Allgemeinwirkungen auf den Organismus. Für die Prüfung des GRAVOCAINs wollen wir diese Einteilung zugrundelegen und dabei unsere Aufmerksamkeit zunächst der lokalen Verträglichkeit zuwenden.

1) Die lokale Verträglichkeit

Nach den bekannten klassischen Forderungen BRAUNs (Zit. SCHAUMANN -3-) soll ein Anästhetikum nicht den geringsten Reiz, nicht die geringste Gewebsschädigung verursachen. Da wir bereits früher gerade beim GRAVOCAIN sehr unangenehme Injektionsempfindungen feststellen mußten, so erscheint es notwendig, sich mit diesem Sachverhalt besonders eingehend zu beschäftigen, der ja zum Problem der lokalen Verträglichkeit gehört. Vor der Erörterung unserer Versuche zu dieser Frage sei etwas näher auf die greifbare Literatur zur örtlichen Verträglichkeit von Lokalanästhetika eingegangen. Unter den Autoren, die sich mit der lokalen Verträglichkeitsfrage beschäftigt haben und die wir bei unseren Prüfungen herangezogen haben, seien die wesentlichsten genannt: RHODE (6); HOLLER (40 und 50); SAUERWEIN (2); HARNISCH (5).

Unter den lokalen Verträglichkeitserscheinungen untersucht man aus Gründen der Zweckmäßigkeit die Wirkung im Augenblick der Injektion und die sogenannten Spätwirkungen am besten getrennt voneinander.

Die Wirkungen im Augenblick der Injektion

Für die als Injektionsschmerz bekannte Unverträglichkeitserscheinung im Augenblick der Injektion werden im allgemeinen zwei Faktoren verantwortlich gemacht. Es sind dies die Abweichungen der Injektionslösung von der Isotonie und

von der Isoionie. So ist auch immer wieder die Forderung nach Isotonie (KAN-TOROWICZ -51-) und Isoionie (FISCHER -52-; KORKHAUS -43-; HOLLER -40-) der pharmazeutischen Präparate erhoben worden.

In Anlehnung an BRAUNsche Versuche konnte RHODE (6) bestätigen, daß die anfängliche Reizung (und überdies eine nachfolgende Anästhesie) der Entfernung von der isotonischen Konzentration proportional sind. RHODE, der seine Versuche mit Kochsalzlösungen zwischen 0.2% und 10% anstellte, ermittelte die unempfindliche Zone, also denjenigen Konzentrationsbereich, in dem weder Schmerzen noch nachfolgende Anästhesie auftreten, zwischen 0.5%igen und 2.0%igen NaCl-Lösungen. Gewebsisotonisch ist bekanntlich die sogenannte "physiologische Kochsalzlösung" mit einer Konzentration von 0.9%. Sie wird - wenn man die Hautquaddel am menschlichen Unterarm hierfür als Testmittel für die Injektionsempfindung verwendet - vollkommen schmerzlos vertragen. Als hypotonische Lösungen werden nach RHODE 0.5%ige NaCl-Lösungen eben noch schmerzlos vertragen (untere Grenze), ebenso hypertoni-sche Lösungen bis zur oberen Grenze von 2%. Konzentrationen außerhalb dieser Grenzen verursachen in zunehmendem Maße äußerst heftige, insektenstich-artige und schließlich kaum noch erträgliche Injektionsschmerzen, die je nach der Konzentration der Lösung (hypo- oder hypertonisch) als Quellungs- bzw. Schrumpfungsschmerz bezeichnet werden. Die Folge der Injektion solcher stark anisotonischer Lösungen ist überdies eine "Schrumpfungs-" bzw. "Quellungs-anästhesie" (BRAUN, SCHLEICH, Zit. RHODE), als Ausdruck der physikalischen Veränderungen, die das Gewebe durch anisotonische (anisoosmotische) Lösungen erleidet. (Bei Injektion von aqua dest. ist die Anästhesie sogar so groß, daß 100 g Belastung nur noch als Druck empfunden werden.) In diesem Sinne werden nur solche Substanzen als Lokalanästhetika bezeichnet, die in isoosmotischen Konzentrationen anästhetische Wirkung zeigen, deren Wirkung also auf ihren chemischen Eigenschaften beruht.

Diesen Überlegungen zufolge kann der beim GRAVOCAIN so auffallende Brennschmerz bei der Injektion nicht auf dessen Konzentrationsverhältnisse zurückgeführt werden, denn nach einer Prüfung des GRAVOCAINs auf seine osmotischen Verhältnisse ist nach den Versicherungen des Herstellers GRAVOCAIN fast isotonisch mit einer unbedeutenden Abweichung zur hypertonen Seite.

Etwas unübersichtlicher wird die Sache, wenn man den vom GRAVOCAIN verursachten Injektionsbrennschmerz im Lichte seiner Wasserstoffionenkonzentration untersucht. Der physiologische Bereich der H-Ionenkonzentration liegt bekanntlich zwischen 7.2 und 7.4 (siehe auch SAUERWEIN -2-). Nach v. GAZA und BRANDI (53) erzielt man die größte Gewebsverträglichkeit (übrigens

auch die beste anästhetische Wirkung) bei pH-Werten zwischen 6.0 und 7.5. Die beiden Autoren beobachteten bei langsamer subcutaner Injektion körperwarmer Lösungen im Selbstversuch, daß neutrale oder leicht alkalische Lösungen völlig schmerzfrei vertragen werden. Bei fallendem pH-Wert jedoch kam es zu erheblich ansteigenden Injektionsschmerzen, die schließlich bei einem pH-Wert von 2.0 fast unerträglich wurden. Ähnlich geartet waren ihre Ergebnisse mit Phosphatpufferlösungen in den Reaktionen zwischen 5.9 und 8.0. Lösungen in dem Bereich von 7.4 bis 8.0, also von leicht alkalischem Charakter, verursachten keine subjektiven Beschwerden; während bereits bei 7.2 ein heftiger Injektionsschmerz ausgelöst wurde, der mit steigender Wasserstoffionenkonzentration - also zur sauren Seite hin - immer unangenehmer wurde. Allerdings war der Injektionsschmerz von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig. Bei langsamem Injizieren war er nicht zu spüren.

LINGMANN (54) hat die Angaben für die Pufferlösungen mit großer Übereinstimmung bestätigt. BENEDIKT und Mitarb.; GROS; SALMAN u. a. (Zit. HOLLER -40-) stellen analog dazu fest, daß bei Anästhesie im alkalischen Medium neben einer Vertiefung der Anästhesie eine Steigerung der lokalen Gewebsfreundlichkeit erzielt wird. Nach G. FISCHER (Zit. HOLLER -40-) machen saure Lösungen u. U. starke lokale Reizerscheinungen bis zur Gewebsnekrose.

Nach Untersuchungen von GROTHEGUTH (55); MÖSSINGER (56); HOLLER (40); LAZARUS (57); KÖTZ (37); SAUERWEIN (2) erweisen sich jedoch die meisten gebräuchlichen Lokalanästhetika als teilweise nicht unbeträchtlich sauer, oft sogar "Präparate, die infolge ihrer guten anästhetischen Eigenschaften mit Recht Verbreitung in der Allgemeinpraxis gefunden haben" (HOLLER -40-). Nach SAUERWEIN (2) lagen von 69 untersuchten Präparaten nur 14 zwischen pH = 6.0 und 7.5!

Diese "unzweckmäßige" (HOLLER -40-) Tatsache hat allerdings einen gewichtigen Grund und läßt sich in den meisten Fällen kaum umgehen: die optimale Stabilität für lokalanästhetische Fertiglösungen liegt nämlich zwischen 3.2 und 3.5, also im bereits erheblich sauren Bereich (SAUERWEIN -2-). Da jedoch auch die Haltbarkeit der anästhetischen Lösungen eine dringende Notwendigkeit ist, in Anbetracht der oft nicht geringen Lagerfristen und der beim Praktiker gelegentlich unzweckmäßigen Lagerung, wie Licht- und Luftzutritt, Temperaturen über 20° C (SAUERWEIN -2-), so muß dieser Umstand wohl zunächst in Kauf genommen werden. Besonders problematisch sind in diesem Zusammenhang die Procainderivate und solche Lösungen, die als vasokonstriktorischen Zusatz Adrenalin enthalten. Gerade im Gebiet der besten Gewebsverträglichkeit werden die betroffenen Präparate bevorzugt schnell durch Verseifungser-

scheinungen unwirksam. Die Verseifung des Procains zur Para-amino-benzoesäure und Diäthyl-aminoäthanol (ADLER - URI -58-), die in den neutralen pH-Wertbereichen schnell bis zu 50% der Original-Procain-Konzentration betragen kann (L. WINTER -59-), wobei die Verseifungsgeschwindigkeit umso größer ist, je näher der Lösungs-pH-Wert dem physiologischen Bereiche ist, führt selbstverständlich zu einer wachsenden Wirkungseinbuße. W. SIEBEN (60) behauptet übrigens, daß der Diäthyl-aminoalkohol bei überempfindlichen Patienten gelegentlich ernste anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen kann. Besonders empfindlich gegen physiologische pH-Werte ist das Adrenalin, bei denen es äußerst rasch oxydiert wird, was durch eine zunehmende Rotfärbung der betroffenen Lösung kenntlich wird. Das Adrenalin übertrifft in dieser Hinsicht alle seine verwandten Ersatzpräparate, die in neutralem Milieu ebenfalls in wenigen Minuten abgebaut werden (HOLLER -40-), was deswegen besonders unangenehm ist, weil das Adrenalin unter den Vasokonstriktoren immer noch die erste Stelle einnimmt (HOLLER -50-).

Natürlich ist versucht worden, auf allerhand Wegen diesem unerfreulichen Umstande zu begegnen. Das ist auch teilweise durch FISCHERs "jahrzehntelang haltbare" Trockensalzampulle gelungen oder durch die Alkalisierungspatrone von BAYER, die eine Alkalisierungsflüssigkeit enthält, mit der schwach saure, haltbare Anästhetika kurz vor Gebrauch auf die physiologischen Werte eingestellt werden können. FISCHER hebt in diesem Zusammenhang auch die nach seiner Meinung bisher von keinem Fertigpräparat übertroffene selbstzubereitete Lösung hervor.

Wie wir bereits zu Anfang der Arbeit festgestellt haben, liegt der pH-Wert des GRAVOCAINS in frischen Flaschenlösungen im Mittel bei 4.0. Nach den Ergebnissen von v. GAZA und BRANDI (53) wäre damit auf den ersten Blick eine Erklärung für den Injektionsbrennschmerz gefunden.

Im Anschluß an einige durchgeführte Vergleichsuntersuchungen zwischen GRAVOCAIN und anderen vielverwandten Präparaten stellten wir jedoch fest, daß andere Präparate mit ähnlichem pH-Wert keinen - nach den Versuchen von v. GAZA und BRANDI eigentlich zu erwartenden - Injektionsschmerz verursachten (siehe Tabelle 13).

Das Meßverfahren haben wir schon zu Beginn der Arbeit bei der Erörterung der pH-Werte unserer Lösungen eingehend beschrieben.

In unmittelbarer Nachbarschaft liegen, diesen Ergebnissen zufolge, XYLOCAIN, OXYPROCAIN FORTE und GRAVOCAIN, ohne daß die beiden erstgenannten Präparate eine Injektionsempfindung hervorriefen, die nur annähernd an die des

GRAVOCAINS heranreichte. Danach liegt auch OXYPROCAIN FORTE nach der Auffassung von v. GAZA und BRANDI (53) noch weitaus ungünstiger (pH-Wert = 3.4!).

Der Grund für den Injektionsschmerz beim GRAVOCAIN ist also sicherlich anderswo zu suchen. Vielleicht ist er als eine Folge der Zusammensetzung der Lösung als Ganzes anzusehen, möglicherweise ist er eine Eigentümlichkeit der anästhesierenden Substanz selber. Dem LOVADIL kann er jedenfalls nicht zur Last gelegt werden, da er auch bei den LOVADIL-freien Prüfpräparaten unvermindert zu beobachten ist. Die Aufklärung der tatsächlichen Ursachen für die lästige Injektionsempfindung wäre eine Aufgabe weiterer Untersuchungen. Wahrscheinlich sind Anisoosmose und Anisoionie zumindest nicht allein dafür verantwortlich zu machen.

Dankenswerterweise ist den GRAVOCAIN-Herstellern inzwischen gelungen, Varianten des GRAVOCAINS zu entwickeln, die in dieser Hinsicht wesentlich verträglicher sind: es sind dies die beiden zu Anfang der Arbeit mit aufgezählten Speziallösungen GRAVOCAIN "G" und GRAVOCAIN "GA".

GRAVOCAIN "G" entspricht vollkommen dem Handels-GRAVOCAIN, jedoch ist es unter einem speziellen Verfahren nachbehandelt worden. Das GRAVOCAIN "GA" besitzt ein anderes Puffersystem, und zwar einen Acetatpuffer.

Daß pH-Werte, die zur sauren Seite neigen, vom Standpunkt der Gewebsschönung unzweckmäßig sind, soll nicht bestritten werden, denn die Auswirkung einer sauren Anästhesielösung auf die pH-Wert-Verhältnisse des Gewebes ist der Verbrauch der lokalen Alkalireserve des Organismus zur Aufpufferung der Lösung (HOLLER -40-). Zwar wird der Gewebs-pH-Wert, der unmittelbar nach der Injektion praktisch auf den Eigen-pH-Wert abgesunken ist, rasch, wenn auch langsam nachlassend, aufgepuffert; bei bestehenden Entzündungen jedoch kann es dann zu einem akuten Mangel an Alkali kommen, weil im entzündlich veränderten Gewebe der pH-Wert ohnehin in Richtung auf eine lokale Acidose (bis maximal 5.5 im Abszeßteiler) verschoben ist (SCHADE, Zit. HOLLER -40-; FRUNDER -61 und 62-). Allzu lange Aufpufferungszeiten sind sehr ungünstig, weil dann das Injektionsgebiet im Stadium der Säuerung mit allen ihren biologischen Nachteilen verharren muß (HOLLER -40-).

Die Spätwirkungen

Als Spätwirkungen sind unter den lokalen Reizerscheinungen die Nekrosen, Nachschmerzen, verzögerte Wundheilung und lokale Entzündung gefürchtet.

Teilweise sind sie wahrscheinlich eine Folgeerscheinung von Anisotonie und Anisoonie (SAUERWEIN -2-; FISCHER, Zit. HOLLER -40-); aber auch diese Feststellung sollte nicht verallgemeinert werden. L. WINTER (59) hat die Ursachen für Nachschmerzen, Entzündungen und andere Komplikationen der Reihe der Häufigkeit nach geordnet und herausgefunden, daß an den ersten Stellen Operationstrauma, Wundinfektion, Injektion unter zu hohem Druck stehen. Erst an sechster Stelle folgen zu stark hypertonische oder saure Lösungen.

Wir gehen hier auf diese Dinge deshalb genauer ein, weil wir experimentell nachzuweisen versucht haben, ob solche Nacherscheinungen der örtlichen Unverträglichkeit auch beim GRAVOCAIN auftreten. Den Anlaß dazu gab die deutliche Nebenwirkung des Brennens während der Injektion. Außerdem werden von TRACKSDORF (63) dem HOSTACAIN, dem näheren Verwandten des GRAVOCAINS, Gaumennekrosen nach palatinalen Injektionen zur Last gelegt, übrigens im Gegensatz zu den Feststellungen von SONNABEND (64) und RUSSINOFF (122), die bei HOSTACAIN dergleichen nie beobachten konnten.

Die Gewebnekrose nach Injektion am harten Gaumen ist nach Auffassung von HAUSER (65) ein zwar unangenehmes, aber relativ seltenes Ereignis, sofern eine saubere Injektionstechnik angewandt und die allgemeinen Dosierungsrichtlinien (FISCHER; EULER; LINDEMANN, alle Zit. HAUSER -65-) beachtet werden. So verlangt EULER, am Gaumen vorne nie mehr als 0.1 bis 0.2 ml langsam und ohne Druck zu injizieren, in der Gegend der Prämolaren etwa 0.3 bis 0.4 ml und am Foramen palatinum maius bis zu 0.5 ml. LINDEMANN fordert, grundsätzlich nie ein zweites Mal an gleicher Stelle einzuspritzen. HAUSER geht sogar so weit, in Nekrosen nach örtlicher Betäubung am harten Gaumen in den meisten Fällen einen zahnärztlichen Kunstfehler zu sehen.

Auch GÄRTNER (20) sieht als kausale Genese solcher Gaumenschleimhautnekrosen unsachgemäße Injektionstechnik, mechanischen Schaden (Injektionstrauma) durch schadhafte Kanülen, zu großen Injektionsdruck oder gewaltsame Oedemisierung des einer gut ausgebildeten Submucosa entbehrenden und straff an der Corticalis anliegenden Gaumengewebes. Schließlich sehen auch AXHAUSEN (66) und KRANTZ (67) als Ursache in erster Linie eine unsachgemäße Injektion und nicht eine spezifische Eigenschaft des Anästhetikums bei auftretenden Gaumennekrosen.

Hingegen ist es nach Meinung von HOLLER (68) denkbar, daß die Reizung des Gewebes möglicherweise durch das Mittel selbst (HOSTACAIN) oder seine Abbauprodukte erfolgt. So stellt z.B. HATTEMER (69) fest, daß als Ursache auch

eine gewisse Drosselung des Zellstoffwechsels in Frage kommt, die z. T. von der Wirkungsintensität neuer Mittel abhängig ist. "Schließlich ist jedes Anästhetikum ein chemischer Insult" (HAUSER -70-). Diesem Umstand kommt natürlich die besondere Beschaffenheit der Schleimhaut des harten Gaumens (GÄRTNER -20-) und ihre spärliche Gefäßversorgung (HAUSER -70-) zustatten, wodurch eine schädigende Behinderung des Ernährungsstromes schnell herbeigeführt werden kann.

TRACKSDORF (63), der "das typische Bild der palatinalen Weichteilangrän", wie er die als Gaumenschleimhautnekrose bekannte Erscheinung bezeichnet, in 18 eigenen Fällen beobachtet hat, gibt eine eingehende Beschreibung des Krankheitsablaufes an: er wird eingeleitet durch ein bis zu 48 Stunden dauern- des taubes Gefühl an der Einstichstelle; unter heftigsten Schmerzen setzt sodann ein rascher Gewebszerfall ein, dessen Ausdehnung zum palatinalen Rande der Extraktionswunde in einer typischen "Flaschenform" reicht. Die Totalreinigung der Wunde erfolgt erst nach etwa 10 Tagen, und erst nach weiteren 4 bis 7 Tagen kann von einer endgültigen Abheilung gesprochen werden.

TRACKSDORF (63), der die Ursache für diese Erscheinungen einwandfrei in einer spezifischen Wirkung des Anästhetikums sehen will und nicht in einer mangelhaften Injektionstechnik, hat zur Ermittlung der unverträglichen Mindestmenge mit HOSTACAIN Selbstversuche angestellt, aus denen er Grenzwerte von 0.3 ml folgern konnte.

Wir haben nun zum Nachweis einer eventuellen ähnlichen Wirkung des GRAVOCAINS den nämlichen Versuch unternommen, wobei das Präparat in aufsteigenden Dosen - unter Einhaltung des von anderen Lösungen her gewohnten Verfahrens, mäßiger Druck etc. - in die Schleimhaut des harten Gaumens injiziert wurde.

Obwohl wir dabei bis zu einem maximalen Betrag von 1.0 ml gegangen sind, haben wir bei den 10 herangezogenen Probanden in keinem Falle solche beschriebenen Gewebsnekrosen feststellen können. Dagegen haben wir in einem Kontrollversuch mit zwei Probanden, denen je 0.6 ml HOSTACAIN (vom gleichen Experimentator) injiziert wurden, die von TRACKSDORF beschriebenen Nekrosen gesehen. Höhere Mengen zu injizieren als 1.0 ml an einer Stelle, erwies sich als technisch schwierig wegen der damit verbundenen unvermeidlichen größeren Gewebsödemiesierung. Außerdem kommt es dann meist infolge des Widerstandes des straffen Gaumendaches zum Rückfluß von Anästhetikum längs der Kanüle. In der Praxis werden erfahrungsgemäß an einer Stelle niemals so hohe Mengen injiziert - auch in Übereinstimmung mit den geltenden Dosierungsbestimmungen.

Nach dem Ergebnis unseres Versuches hat es also den Anschein, als ob GRAVOCAIN von den beschriebenen Nachwirkungen frei ist, wie sie TRACKSDORF für das HOSTACAIN nachgewiesen hat - auch bei Verwendung größerer, im allgemeinen nicht üblicher Mengen.

Wahrscheinlich ist das Problem der Entstehung von Gewebnekrosen nach palatinalen Injektionen in ihrer Ursächlichkeit weder durch unsachgemäße Injektionstechnik noch durch eine besondere Eigenart des Anästhetikums allein zu lösen. Es könnte durchaus sein, daß eben gewisse Präparate, wie die bislang gebrauchten, auch bei der im allgemeinen schnelleren und "eleganteren" routinemäßigen Injektion der Praktiker, keine Schädigungen hervorrufen, während eben die wegen ihrer stärkeren Wirkung z. T. stärker differenzierten Präparate (HAUSER -65-) eine genauere Beachtung der Injektionstechnik des Lehrbuches verlangen. Nach persönlicher Mitteilung von M. HERRMANN waren HOSTACAIN-Gaumennekrosen anfänglich auf ein zu reichliches Injektionsdepot am Gaumendach zurückzuführen.

2) Die Toxizität

Begriffsbestimmung und Allgemeines

Das größte Augenmerk bei den Untersuchungen über die Verträglichkeit eines pharmazeutischen Präparates verdient die sogenannte "allgemeine Verträglichkeit", also der Grad, inwieweit ein Heilmittel neben seinen erwünschten, zumeist lokal gezielten, spezifischen Leistungen unerwünschte Nebenwirkungen auf andere Organe oder Organteile oder auf den Gesamtorganismus verursacht. Diese unerwünschten Allgemeinwirkungen sind alle jene Erscheinungen, die den Gesamtbegriff der Giftigkeit oder der Toxizität eines Präparates ausmachen.

Die Kenntnis des Ausmaßes dieser Toxizität ist selbstverständlich auch für die dentalmedizinischen Präparate von gleicher Wichtigkeit wie für Präparate der allgemeinen Medizin. Daß auch in unserem Gebiet diesem Gegenstand die ihm gebührende Aufmerksamkeit gewidmet wird, beweisen die zahlreichen Arbeiten unserer Fachliteratur, die sich mit diesem Stoff bei ihren Untersuchungen über Eigenschaften von Anästhetika bevorzugt befassen. Sie werden im Verlaufe unserer eigenen Prüfungen der Toxizität des GRAVOCAINs noch im einzelnen zu erwähnen sein.

Nach HARNISCH (34) erklärt sich die Bedeutung der Toxizität für den Zahn-

arzt aus der Gegebenheit, daß die Zwischenfälle in der Praxis "im allgemeinen durch toxische Einwirkungen des Präparates auf das ZNS zustande kommen"; die Äußerungen dieser toxischen Einwirkungen sind dabei gewöhnlich zentrale Erregungen, die sich bis zu Krämpfen steigern können. HOLLER (50) beschreibt die Nebenerscheinungen bei der Anwendung lokaler Anästhetika als Herzklopfen, Übelkeit, Schweißausbrüche und Ohnmachtsanfälle, deren Ursache er zumeist in den vasokonstriktorischen Zusätzen sieht. Allerdings ist nach Meinung von HARNISCH (5) bei solchen gelegentlichen Ohnmachten, die überdies bei allen Präparaten zur örtlichen Betäubung beobachtet werden können, praktisch nie feststellbar, ob psychische Erregung oder das Anästhetikum den Zwischenfall ausgelöst haben. Andererseits hat er jedoch auch feststellen müssen, daß ein Fortschritt in der Entwicklung anästhetischer Präparate bezüglich eines schnelleren Anästhesieeintrittes, einer größeren Tiefe und längeren Dauer der Anästhesie ausnahmslos mit dem Nachteil einer Erhöhung der Toxizität gegenüber dem ältesten Standard, NOVOCAIN, verknüpft ist. Diese Ansicht findet sich bei STÜBEN (71) bestätigt. Überhaupt mißt STÜBEN der Toxizität in der Zahnheilkunde besonders große Bedeutung zu, wohl veranlaßt durch einige statistische Angaben, nach denen die Toxizität lokalanästhetischer Lösungen bei Anwendung im Kopfgebiet deutlich gesteigert ist. So entfallen nach Ermittlungen von MELCHIOR (16) von 151 Todesfällen nach Lokalanästhesie allein 96 auf Fälle bei Anwendung im Kopfgebiet. Auch KLOTZ (72) beobachtete die meisten Todesfälle durch lokalschmerzausschaltende Mittel im Kopfgebiet, weshalb auch wohl MØLLER (73) bei Operationen in diesem Gebiet verlangt, stets die Hälfte der angegebenen Höchstdosen für Anästhetika nicht zu überschreiten. HARNISCH (74) hat diesen klinischen Befund experimentell bestätigt durch intraorale submucöse Injektionen an Kaninchen. Seinen Untersuchungen zufolge zeigt sich dabei eine erheblich größere Toxizität der Anästhetika als bei intramuskulärer Injektion am Hinterfuß. Die Ursache dafür soll in der größeren Gehirnnähe liegen (HARNISCH -5-). HARNISCH (75) hat zum Zweck dieser Prüfungen eine geeignete Versuchsanordnung entwickelt.

Die Kaninchen werden nach HARNISCH in einen für solche Experimente gebräuchlichen Kasten gesetzt, wobei der Kopf freibleibt. Alsdann wird die Oberlippe des Tieres abgehoben und das zu untersuchende Mittel zu gleichen Teilen beidseitig der Mittellinie in die Submucosa eingespritzt (Kanüle: Acufirm Nadelgröße Nr. 12). HARNISCH konnte dann die folgenden Intoxikationserscheinungen beobachten:

(1) Unruhigwerden des Tieres (kurz nach der Injektion),

- (2) deutlich wahrnehmbare Tachypnoe,
- (3) Weggleiten der Vorderpfoten in eine Spreizstellung (infolge des gestörten Muskeltonus),
- (4) nickendes Zu-Boden-Sinken des Kopfes (nach weiteren 1 bis 2'),
- (5) klonische und tonische Streckkrämpfe,
- (6) Seitenlage (Kopf in ausgesprochener Opisthotonus-Stellung),
- (7) Strecklage mit starker Tachypnoe,
- (8) erhöhte Salivation,)
- (9) Tod durch Lähmung des Atemzentrums.) (bei starker Überdosierung)

Berichte über Todesfälle nach Lokalanästhesie mit NOVOCAIN finden sich auch bei HÄUPL (76); EICHHOLTZ (77); HEUSER und SOEHRING, beide zit. HARNISCH und HATTEMER (78).

HARNISCH (49) und auch HOLLER (35) haben für die Erscheinung der geringen Verträglichkeit der Anästhetika bei Anwendung im Kopfgebiet eine einleuchtende Erklärung herangezogen. Danach ist diese auffallende Erscheinung in den abweichenden Resorptionsverhältnissen für Anästhetika in unserem Applikationsbereich zu suchen. So ist nach HARNISCH die größere Toxizität der Anästhetika in der relativ rascheren Resorption in der gut durchbluteten Mundschleimhaut begründet. Zudem muß nach SCHMUZIGER (Zit. HARNISCH -49-) in entzündetem Gewebe mit einem weiteren Anwachsen der Toxizität gerechnet werden, weil die entzündlich veränderten Kapillaren nicht mehr auf die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins reagieren. Nach Darstellungen von HOLLER (35) liegen die Resorptionsverhältnisse im Mund-Kiefer-Bereich zwischen denen der intramuskulären und der intravenösen Injektion, weshalb nach seiner Ansicht die Ergebnisse subcutaner Injektionen bei Tierversuchen auch wenig entsprechende Werte liefern.

Aber nicht nur die Applikationsstelle des gut durchbluteten, hirnnahen Kiefer-Gesichtsbereiches ist ausschlaggebend für die Größe der allgemeinen Verträglichkeit, mitbestimmender Faktor ist auch die Lage des Körpers (HOLLER -35-). Auch FISCHER (und HARNISCH, zit. HOLLER) weisen darauf hin, daß beide Faktoren für die oft besonders schlechte Verträglichkeit selbst geringer Mengen von SUPRARENIN in der Zahnheilkunde verantwortlich sind.

Ausgesprochen erwähnenswert ist in diesem Zusammenhange die zu allen diesen Feststellungen recht gegensätzliche Aussage von HOLLER (50), "daß die Toxizität bei den in der Zahnheilkunde angewandten Dosen ohne wesentliche Bedeutung sei". Wir werden auf diese Auffassung am Ende unserer Betrachtungen über die Toxizität noch einmal zurückkommen.

Methoden zur Toxizitätsbestimmung

Auf die spezielle Wirkung des Adrenalins und seiner Ersatzstoffe als Zusätze zu den Anästhetika werden wir noch genauer einzugehen haben, wenn wir uns zunächst einmal ein Bild von der allgemeinen Toxizität unserer Untersuchungs-lösungen gemacht haben. Welche unliebsamen Einzelwirkungen dem reinen Anästhetikum einerseits und seinen Zusätzen andererseits in gesonderter oder gemeinschaftlicher Wirkung zukommen, ist hier zunächst von sekundärem Interesse. Alle diese Einzeleffekte erscheinen in der jeweiligen Größe der Toxizität eines Präparates zunächst einmal als Ganzes, und wir haben uns deshalb als erstes ein Bild von diesem allgemeinen Giftigkeitsgrad zu machen, um entscheiden zu können, inwieweit oder ob überhaupt ein neues Anästhetikum, wie hier das GRAVOCAIN, den Anforderungen an die Verträglichkeit für örtlich betäubende Mittel in der Zahnheilkunde entspricht.

Die zweckmäßige Untersuchung von Toxizitätsverhältnissen ist der Vergleich mit einem gut bekannten Präparat (z. B. mit NOVOCAIN oder XYLOCAIN), wobei möglichst mehrere Tierarten verwandt werden sollten (HARNISCH -34-). Die Methode eines solchen Standardvergleiches besteht darin, jeweils zwei Gruppen mit gleicher Anzahl von Versuchstieren sämtlich eine ganz bestimmte Giftdosis zu geben, der einen Gruppe vom Standard der anderen von der zu untersuchenden Lösung (HARNISCH -34-). Als Versuchstiere für Toxizitätsbestimmungen werden üblicherweise Mäuse, Ratten und Kaninchen (HOLLER -35-) und gegebenenfalls Goldhamster, Meerschweinchen, Katzen und Hunde herangezogen. Dabei kommen Prüfungen an größeren Tieren, z. B. Kaninchen etc., den menschlichen Verhältnissen näher (HARNISCH -49-), weil der Grundumsatz, der ja bei kleineren Tieren relativ größer ist, einen entscheidenden Einfluß auf die Auswirkung der Toxizität hat (RUBNER -79-). Zur Bestimmung des Wirkungsgrades von Arzneimitteln - in unserem Falle also der Toxizität von Lokalanästhetika - verlangt die starke Variabilität biologischer Objekte, trotz sorgfältiger Auswahl des Tiermaterials, stets eine Vielzahl von Einzelversuchen (THER -33-). So fordert HOLLER (35) zur Vermeidung zu großer Streuwerte für jeden ermittelten Wert etwa 80 bis 100 Versuchstiere. Wesentlich bei der Auswahl der Versuchstiere ist es, darauf zu achten, daß möglichst alle Versuchstiere gleiche Voraussetzungen für den Versuch aufweisen, also am besten Übereinstimmung in Alter, Rasse, Geschlecht, Gewicht, Futterzustand, Futterzeit und Unterkunft (HARNISCH und HATTEMER -78-). Auch ist es nicht unwesentlich für das Ausfallen der Ergebnisse, bei stets gleicher Raumtemperatur (SOEHRING -11-; OELKENS -80-), am gleichen Tage, unter gleichen Witterungsverhältnissen zu arbeiten und bei längeren Versuchs-

reihen, diese möglichst in der gleichen Jahreszeit abzuschließen.

Die einfachste Methode eines Toxizitätsvergleiches gibt unter anderem HARNISCH (49) an. Zur Untersuchung zweier Mittel werden Versuchstiere in zwei Gruppen mit gleicher Tierzahl aufgeteilt (etwa 10 bis 15). Die Tiere der einen Gruppe bekommen jeweils die gleiche Menge der einen Droge, die Tiere der anderen Gruppe dieselben Mengen der anderen (in g/kg). Nach 20 Minuten wird das erste Mal auf Überlebende abgelesen, nach 24 Stunden das zweite Mal. Toxischer ist dann dasjenige Mittel, in dessen Gruppe mehr Tiere eingegangen sind.

Als Maß für die Toxizität eines Arzneimittels wird im allgemeinen diejenige verabreichte Giftdosis angegeben, bei der 50% der eingesetzten Versuchstiere sterben; sie wird als mittlere letale Dosis - oder kurz als DL 50 - bezeichnet. Die Angabe erfolgt zumeist in g (oder in mg) reiner Giftsubstanz pro kg Gewicht des Versuchstieres (THER -33-; HARNISCH -34-; HOLLER -35-; STÜBEN -21-).

Zur Bestimmung dieser mittleren letalen Dosis findet eine Reihe von Verfahren Anwendung. Darunter begnügt sich ein sehr grobes Verfahren damit, aus einer Reihe von Tiergruppen jeweils einer Gruppe - von wenigstens 6 bis 10 Tieren - eine bestimmte Dosis zu geben. Registriert wird dann nur, wieviel Tiere in jeder Gruppe überleben. Die DL 50 liegt dann ungefähr zwischen der niedrigsten Dosis, bei der mehr Tiere sterben als überleben, und der höchsten Dosis, bei der mehr Tiere überleben als sterben (HARNISCH -34-). Bei der Anwendung eines solchen Verfahrens fordert allerdings TREVAN (Zit. THER -33-), die Mindestzahl der Versuchstiere in einer Gruppe nicht auf eine Zahl von unter 30 Tieren zu beschränken, da sonst die Möglichkeit besteht, daß z.B. bei höheren Dosen weniger Tiere sterben als bei niedrigen.

Ein analoges Verfahren zur Bestimmung der DL 50 ist die Methode von I. W. TREVAN (Zit. THER -33-); sie basiert auf seinem Verfahren zur Ermittlung eines Wirkungsprozentsatzes, also des Prozentsatzes der Tiere, die eine Wirkung zeigen, in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis. TREVAN arbeitet dabei ähnlich wie HARNISCH (34) mit seinem eben beschriebenen Verfahren; jedoch trägt er die erhaltenen Ergebnisse in eine graphische Darstellung ein, wobei er eine charakteristische, S-förmige Dosenwirkungskurve, das sogenannte "TREVANsche Sygmoid" erhält, sofern auf der Abszisse die Logarithmen der Dosen und nicht diese selbst eingetragen werden. Der Vorteil dieser logarithmischen Einteilung auf der Abszisse besteht darin, daß (1) die Dosenwirkungskurve in bezug auf den Mittelpunkt symmetrisch ist und

- (2) in der Umgebung der Mortalität von 50% am steilsten ansteigt, wodurch die Genauigkeit des Ergebnisses erhöht wird,
- (3) die Annäherung an die Werte 0% und 100% vom Mittelpunkt her rasch und auf beiden Seiten gleichmäßig erfolgt und schließlich
- (4) eine Änderung der Konzentration des Giftes lediglich eine Parallelverschiebung der Dosenwirkungskurve bewirkt (bei Erhöhung der Konzentration nach links).

Da TREVAN jedoch für jede Tiergruppe wenigstens 30 Tiere verwendet und außerdem zu einer guten Bestimmung der DL 50 auf diese Weise für jeden Versuch wenigstens 10 Gruppen nötig sind, so ist dafür ein Gesamtaufgebot von einigen 100 Tieren erforderlich. So hat es sich durchgesetzt, dieses Verfahren lediglich zur Festlegung wichtiger Eichkurven zu benutzen.

Um die Anzahl der Versuchstiere auf ein noch hinreichendes Mindestmaß zu beschränken, empfiehlt THER (33) die Verwendung statistischer Methoden, die sich in der medizinischen Forschung ausgezeichnet bewährt haben. Sie gestatten auf einfache Weise aus Einzelversuchen mit geringer Anzahl von Versuchstieren möglichst genaue Werte zu errechnen.

Zwei solche tiersparenden, statistischen Verfahren zur kollektiven Behandlung von Reihenversuchen sind die beiden Methoden nach KÄRBER (81) und BEHRENS (82 und 83).

Bei der Methode von KÄRBER handelt es sich um ein Rechenverfahren mit folgenden Eigenschaften:

- (1) es führt auch bei starker biologischer Streuung zu brauchbaren Resultaten,
- (2) es ist exakt anwendbar, sowohl für arithmetisches als auch für geometrisches Ansteigen der Dosenfolge.

Im allgemeinen werden nach diesem Verfahren einer Serie von sieben verschiedenen Dosen, in deren Bereich die DL 50 liegen wird, 7 Gruppen von je 5 Tieren zugeordnet, so daß nur ein Gesamtaufgebot von 42 Tieren erforderlich ist. Größere Schwankungen treten bei einer Anzahl von nur drei Gruppen auf; im übrigen ist die Aufteilung der Tiere in die einzelnen Gruppen beliebig möglich. Die Berechnung der DL 50 erfolgt dann nach folgender Formel:

$$(aM) = D_m - \frac{\sum (z \cdot d)}{m} . \text{ Dabei bedeuten}$$

(aM) = arithmetisches Mittel: es entspricht, bei Verwendung der richtigen Einheiten, der DL 50 in g/kg,

D_m = Dosis (in g), bei der alle Tiere reagieren (sterben),

z = halbe Summe der positiv reagierenden (gestorbenen) Tiere von je zwei aufeinanderfolgenden Dosen,

d = Differenz der Zahlenwerte zweier aufeinanderfolgender Dosen,

m = Anzahl der Tiere in einer Gruppe.

Nach diesem Verfahren hat STÜBEN (71) bei seinen experimentellen Untersuchungen über die Toxizität einiger Lokalanästhetika mit gutem Erfolg gearbeitet.

HARNISCH (75) hat mit dem gleichen Verfahren Toxizitätsbestimmungen von Lokalanästhetika an Kaninchen vorgenommen, wobei er jedoch anstelle der letalen Dosis 50 lediglich eine sogenannte "Effektdosis 50" (ED 50) bestimmt hat, um nicht zu viele Kaninchen zu opfern. Unter einer solchen Effektdosis (ED 50) ist entsprechend der DL 50 jene Dosis zu verstehen, bei der 50% aller eingesetzten Tiere eine bestimmte Vergiftungserscheinung (z. B.: Seitenlage und Krämpfe) aufweisen.

Methodik der eigenen Untersuchungen

Bei unseren eigenen Untersuchungen über die Toxizität des GRAVOCAINS im Vergleich zu denen des NOVOCAINS und XYLOCAINS haben wir von der Methode nach B. BEHRENS (82) Gebrauch gemacht. Mit diesem Rechenverfahren läßt sich nämlich bei Untersuchungen an einer geringen Anzahl von Versuchstieren eine etwas größere Genauigkeit erzielen als mit dem Verfahren von KÄRBER (81), und zwar infolge der Ermittlung eines Zentralwertes anstelle des arithmetischen Mittels (THER -33-). Im einzelnen besteht der Vorteil dieses Verfahrens darin, daß das arithmetische Mittel, das durch einzelne stark abweichende Werte das Gesamtergebnis nach der einen oder anderen Seite stets außerordentlich stark beeinflusst, durch den sogenannten "Zentralwert" ersetzt wird. Während nämlich das arithmetische Mittel jenen Punkt darstellt, von dem aus betrachtet die Summe der positiven und negativen Abweichungen gleich ist, so ist der "Zentralwert" der Punkt, von dem aus betrachtet die Anzahl der positiven und negativen Abweichungen dieselbe ist.

Der Grundgedanke des Systems von BEHRENS ist der:

- (1) ist ein Tier bei einer bestimmten Dosis eingegangen, so hätte dasselbe Tier auch höhere Dosen nicht überlebt;

- (2) hat ein Tier dagegen eine bestimmte Dosis überlebt, so hätte es auch sicherlich alle niedrigeren Dosen überstanden.

Im Sinne dieser Arbeitshypothese berechnet nun BEHRENS neben der für jede Dosis an einer Gruppe von Versuchstieren beobachteten (absoluten) Sterblichkeit noch eine abgeleitete Sterblichkeit; und zwar ist:

$$\text{Abgel. Sterbl.} = \frac{\text{Zahl d. Toten einer Gr.} + \text{Zahl d. Toten m. niedrigeren Dosen}}{\text{Anz. d. Tiere einer Gr.} + \text{Zahl d. Toten m. niedr. Dosen} + \text{Zahl d. Überl. m. höh. Dosen}}$$

Dieser Versuch wird nach BEHRENS im allgemeinen an 7 Gruppen zu je 6 Versuchstieren vorgenommen, denen eine Gabe von sieben aufsteigenden Dosen verabreicht wird.

Versuchsanordnung

Wir haben uns bei unseren eigenen Versuchen im wesentlichen an dieses Schema der Dosengabe gehalten, es jedoch bei Bedarf im einzelnen Falle variiert. So wählten wir für alle vier W 8981-Prüfpräparate, für NOVOCAIN und für XYLOCAIN sieben Gruppen zu je fünf Tieren, was sich stets als hinreichend erwies, wie auch die spätere Fehlerabschätzung zeigen wird. Nur für unser Hauptpräparat, das handelsübliche GRAVOCAIN, auf das es uns ja in erster Linie ankam, wählten wir etwas mehr als die doppelte Anzahl von Versuchstieren, und zwar neun Gruppen zu je 10 Tieren.

Als Versuchstiere dienten in allen Fällen infantile, männliche, weiße Mäuse von einem durchschnittlichen Gewicht um 20 g. Es handelte sich dabei um Tiere gleicher Zucht, die in sauberen, warmen Stallungen mit Milch, Quark und teilweise grünem Salat aufgezogen worden waren. Solche Tiere, deren Fell einen schlechten Gesundheits- oder Ernährungszustand erraten ließ, wurden von den Versuchen zurückgestellt. Während des Versuches - im Stadium der Intoxikationserscheinungen - wurden die Tiere nie zu mehr als 5 Stück in einem Käfig untergebracht. Sämtliche Prüfungen wurden im Frühjahr vorgenommen. Bei der Prüfung jeweils einer Untersuchungslösung wurde zusätzlich darauf geachtet, daß sie noch am gleichen Tage abgeschlossen wurde, und die eingesetzten Mäuse möglichst gleichaltrig waren. Die Gruppen wurden nach Möglichkeit so zusammengestellt, daß nur solche Tiere in eine Gruppe kamen, die vorher bereits in einem Stall miteinander gelebt hatten, weil wir die Erfahrung gemacht hatten, daß Umgruppierungen offenbar zu gesteigerter

Aufregung der Tiere führen, wodurch unter Umständen die Wirkung des Giftes infolge der Adrenalinausschüttung beeinflusst wird. Hinzu kommt, daß sich Tiere, die sich noch nicht lange genug kennen, mit Vorliebe gegenseitig beißen, worunter natürlich ebenfalls die Widerstandsfähigkeit leidet. Es empfiehlt sich außerdem, mit einem Versuch nicht noch an dem Tage zu beginnen, an dem die Tiere aus den Ställen eines anderen Institutes abtransportiert wurden. In diesem Zusammenhang hätte es sich vielleicht als zweckmäßiger erwiesen, für die Versuche weibliche Tiere zu verwenden, die untereinander wesentlich verträglicher sind als die männlichen. Leider standen uns jedoch weibliche Tiere nicht in genügender Zahl zur Verfügung. Wir haben im Kontrollversuch mit weiblichen Tieren die interessante Feststellung machen können, daß diese deutlich widerstandsfähiger sind. Wie aus der weiter unten aufgeführten Übersichtstabelle (Tabelle 23) über die Ergebnisse der mittleren letalen Dosen ersehen werden kann, liegen die LD 50 an weiblichen Tieren erheblich über denen, die für die gleichen Präparate an männlichen Tieren gefunden wurden. Dieser Umstand ist natürlich bei der Beurteilung der absoluten Zahlen der erhaltenen DL 50-Werte zu berücksichtigen. Außerdem ergibt sich einwandfrei daraus die Notwendigkeit, sich bei sämtlichen Versuchen für ein Tiergeschlecht zu entscheiden, weil unter anderen Umständen ein Standardvergleich schlecht möglich ist.

Zur Durchführung der Versuche verwendeten wir eine 1 ml - "Insulin"-Recordspritze mit einer Teilung von 20 bzw. 40 Strichen, die den Anforderungen vollends genügte. Die V_2 A-Kanüle hatte das Kaliber 18. Weitere Kanülenlumina sind unzweckmäßig. Durch das größere Einstichloch im Fell der Mäuse kann nach Entfernen der Spritze dann leichter Injektionsflüssigkeit wieder austreten infolge des Druckes des nicht geringen Flüssigkeitsdepots (bis zu 1.0 ml !). Durch solche Flüssigkeitsverluste wird natürlich das Resultat beeinflusst. Injiziert wurde stets subcutan unter das Fell am caudalen Teil des Rückens der Tiere, und zwar langsam und untermäßigem Druck. Die Lösungen waren nicht auf Körpertemperatur vorgewärmt, sondern besaßen die gleichbleibende Raumtemperatur von 22° C.

Bei der Versuchsplanung erwies es sich als vorteilhaft, zunächst einen orientierenden Reihenversuch an einer geringen Anzahl von Tieren vorzunehmen, wie das auch THER (33) bei ganz unbekanntem Material empfiehlt, um zunächst die Größenordnung der DL 50 festzustellen. Beim XYLOCAIN war das nicht nötig, weil wir hierbei auf die Werte anderer Autoren zurückgreifen konnten. Bei einem solchen Orientierungsversuch verabreicht man das zu untersuchende Mittel zunächst in einer Reihe mit einem gröberen Abstufungsver-

hältnis der Dosen (z.B. 1:10:100); erst wenn dann die wahrscheinlichen Begrenzungen festliegen, kann man im Hauptversuch feiner abstufen. Der Aufbau einer solchen feiner abgestuften Reihe erfolgt nach der Formel von E. FULD (Zit. THER -33-):

$$q = \frac{n-1}{m} \sqrt{m},$$

wobei m der Quotient der Orientierungsreihe, q der Quotient der feiner abgestuften Reihe und n die Zahl der Glieder in der neuen Reihe ist.

Bei der Untersuchung über die Handelslösung des GRAVOCAINS haben wir von dieser Methode Gebrauch gemacht. Als Ausgangswert für den orientierenden Versuch wurden 0.300 mg/g gewählt, die sich für das - dem Handels-GRAVOCAIN fast genau entsprechende - Prüfpräparat W 8981 2.56%ig + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% W 7021 als mittlere letale Dosis ergeben hatten. Mit dem Quotienten

$$m = \frac{2}{\sqrt{2}} = 1.42 \quad \text{wurde sodann eine geometrische}$$

dreigliedrige Orientierungsreihe festgelegt, deren Mittelglied die Dosis 0.300 mg/g bildete, also 0.213 - 0.300 - 0.426. Bei der Verabfolgung dieser drei Dosen an jeweils drei Tiere einer Gruppe stellte sich heraus, daß bei der Dosis 0.213 mg/g alle Tiere überlebten, bei der Dosis 0.300 mg/g nur noch eines, während bei der Dosis 0.426 sämtlich drei Tiere starben. Nach dieser Orientierungsreihe war also die DL 50 für GRAVOCAIN zwischen den beiden Grenzdosen 0.213 und 0.426 mg/g zu erwarten. Nach der Formel von FULD errechnete sich also der Quotient der feiner abgestuften Reihe des Hauptversuches, der wir entsprechend den 9 vorgesehenen Gruppen nun 9 Glieder gaben, zu

$$q = \frac{n-1}{m} \sqrt{m} = \frac{8}{\sqrt{2}} = 1.092,$$

so daß die neue Reihe nun lautet: 0.213 - 0.231 - 0.252 - 0.275 - 0.300 - 0.328 - 0.358 - 0.391 - 0.426 (siehe Versuchstabelle für GRAVOCAIN, Tabelle 20).

Zur Festlegung der Hauptreihe für die anderen zu untersuchenden Präparate gingen wir einfach so vor, daß wir als Ausgangsdosis zunächst eine willkürliche Menge injizierten, die in mutmaßlicher Nähe der unbekannten DL 50 liegen sollte. Gewählt wurde als Ausgangsdosis im allgemeinen der Wert 0.27 mg/g, den wir, bei tastenden Untersuchungen nach der Methode des weiter oben beschriebenen groben Verfahrens von HARNISCH (34), an den vier W 8981-Präparaten ermittelt hatten. Je nachdem, ob diese Dosis nun zu hoch oder zu niedrig gewählt worden war, ergänzten wir die Reihe nach Bedarf in Richtung auf fallende oder steigende Mengen. Ein Dosierungsanstieg von 1:1.1 erwies sich dabei als ausreichend bei der Wahl von 7 Gruppen. Es ist nämlich be-

kannt (THER -33-), daß die Dosis, bei der gerade alle Tiere sterben (Mortalität 100%), etwa doppelt so groß ist wie diejenige, bei der gerade noch alle Tiere überleben bleiben (Mortalität 0%). Beim XYLOCAIN gingen wir von dem gleichen Ausgangswert aus - einmal - wegen der nahen Verwandtschaft des XYLOCAINS mit dem GRAVOCAIN, die eine Nachbarschaft der mittleren letalen Dosen erwarten ließ, und - zum andern - wegen der bei HARNISCH (34) aufgezeichneten Angabe einer DL 50 für 2% XYLOCAIN (allerdings ohne Zusätze) von 0.23 mg/g. Beim NOVOCAIN verwendeten wir vorsichtshalber wegen der bekannt niedrigen Toxizität eine Orientierungsreihe.

Die Verwendung arithmetischer Reihen (z.B.: 0.10, 0.09, 0.08 0.02, 0.01), wie sie von einigen Untersuchern noch angewandt wird, erweist sich schnell als unzumutbar, denn der Genauigkeitsgrad des Ergebnisses hängt vom Zufall ab, je nachdem, wo in der Reihe die Grenzdosis gefunden wird (THER -33-), wie das nachfolgende Beispiel (THER) deutlich zeigt:

	wirksame Dosis	nicht mehr wirksame Dosis
1)	0.02	0.01
2)	0.08	0.07

Bei (1) liegt die nicht mehr wirksame Dosis 50% niedriger als die noch wirksame; bei (2) nur 12.5%.

Untersucht wurden die Toxizitätsverhältnisse im einzelnen für folgende Lösungen:

- (1) 1.28% W 8981 + 2 mg% Adrenalin
- (2) 1.28% W 8981 + 2 mg% Adrenalin + 10 mg% W 7021
- (3) 2.56% W 8981 + 1.25 mg% Adrenalin
- (4) 2.56% W 8981 + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% W 7021
- (5) 2.56% NOVOCAIN + 1.25 mg% SUPRARENIN
- (6) 2% XYLOCAIN + 1.25 mg% EPINEPHRIN
- (7) 2.5% GRAVOCAIN + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% LOVADIL

Als (8) und (9) haben wir die Lösungen (1) und (4) vergleichsweise noch an weiblichen Tieren getestet. Als Vergleichslösung (5) haben wir bei diesen Toxizitätsuntersuchungen ausnahmsweise kein handelsübliches NOVOCAIN verwendet, sondern eine an der Klinik nach dem bekannten Verfahren von

FISCHER aus Tabletten selbstzubereitete Lösung. Man braucht dazu lediglich die gleiche Menge NOVOCAIN-Trockensubstanz (2g), die zur Herstellung der 2%igen Lösung mit 100 ml Aqua dest. aufgekocht wird, mit nur 64 ml Wasser anzusetzen, um eine 2.56%ige Lösung zu erhalten. Sofern aber neben der 2%igen Lösung in der Klinik die 4%ige bereits zubereitet zur Verfügung steht, erfolgt die Herstellung einer solchen 2.56%igen NOVOCAIN-Lösung auch sehr einfach nach dem Schema einer Mischungsaufgabe:

a ml 2%ige + x ml 4%ige = (a + x) ml 2.56%ige Lösung. Es werden dann einfach 100 ml 2%iger Lösung mit 39 ml 4%iger versetzt.

Die erforderliche Menge des Zusatzes von SUPRARENIN (1.25 mg%) wird bei der Selbstzubereitung durch Beigabe von ca. 42 Tropfen der SUPRARENIN-Stammlösung 1 : 1000 mit der SEIDELschen Pipette (1 Tropfen = 0.000 03 g SUPRARENIN - 33 Tr. = 1 ml Stammlösung 1 : 1000 = 1 mg SUPRARENIN) auf 100 ml NOVOCAIN-Lösung erreicht.

Einen Vergleich mit einer 1.28%igen NOVOCAIN-Lösung haben wir nicht vorgenommen, denn in Anbetracht der niedrigen Toxizität des NOVOCAINs mußten bereits bei der 2.56%igen Lösung Mengen bis zu maximal 0.8 ml injiziert werden. Bei der 1.28%igen Lösung würden sich diese Mengen verdoppeln, also maximal bei 1.5 ml liegen. Solche großen Flüssigkeitsmengen, die dann bis zu 1/15 des Eigengewichtes der Tiere betragen würden, sind kaum zumutbar; zudem müßte dann auch noch eine Untersuchung darüber angestellt werden, ob die reine Flüssigkeitsmenge als solche unter Umständen einen Einfluß auf die Verträglichkeit des Anästhetikums ausübt.

Die Errechnung der Injektionsmenge in ml aus der Dosis der Reinsubstanz des Anästhetikums in mg pro g Gewicht der Maus erfolgt nach der leicht abzuleitenden Formel:

$$\begin{aligned} \text{injiz. Lös. -Menge (ml)} &= \text{Menge (g/kg)} \cdot \frac{\text{Mäusegewicht (g)}}{1000 \text{ (g)} \cdot \text{Konzentr. (g/100 ml)}} \\ &= \text{Menge (g/kg)} \cdot \frac{\text{Mäusegewicht (g)}}{10 \text{ (g)} \cdot \text{Konzentration (g/ml)}} \end{aligned}$$

Ableitung: Eine bestimmte Menge Reinsubstanz des Anästhetikums (g) ist bei gegebener Konzentration (% = g/100 ml) in einer Lösungsmenge (ml) enthalten, die sich nach der Beziehung errechnet:

$$\text{Lösungsmenge (ml)} = \frac{\text{Menge (g)}}{\text{Konzentration (g/100 ml)}} \cdot \text{Wird die Menge (g)}$$

wegen des unterschiedlichen Tiergewichtes auf die Einheit 1 kg Mäusegewicht bezogen, so ist jeweils mit dem Faktor

$\frac{\text{Mäusegewicht (g)}}{1000 \text{ (g)}}$ zu multiplizieren. (Siehe den abgeleiteten obigen Rechenausdruck!)

Fehlerabschätzung

Zur Fehlerabschätzung bei den erhaltenen Werten der LD 50 haben wir die Wahrscheinlichkeitsrechnung herangezogen, die ja überhaupt in der Biologie große Bedeutung für alle statistisch zu behandelnden Massenerscheinungen besitzt (THER -33-). Der Wert einer solchen Fehlerabschätzung bestand für uns darin - und nur darin -, uns ein Bild von der Genauigkeit der angewendeten Methode, der Einheitlichkeit des verwendeten Tiermaterials und der angewandten Sorgfalt bei der Durchführung der Versuche zu machen. Es wäre ein Mißverständnis zu glauben, daß jeder andere Untersucher letale Dosen ermitteln müßte, die nun - mit der entsprechenden Wahrscheinlichkeit - innerhalb der von uns errechneten Fehlergrenzen liegen. Denn dafür wären natürliche eben genau jene Versuchsbedingungen erforderlich, von denen wir bei unseren Versuchen ausgegangen sind.

Da die mittleren letalen Dosen für die einzelnen Anästhetika immerhin an einer relativ geringen Anzahl von Tieren bestimmt wurden und sich zudem während des Versuches noch allerhand weitere Fehlerquellen einstellen (beim Wägen der Tiere, Abmessen des Injektionsquantums etc.), so werden sich die gefundenen DL 50-Werte in gewissen Fehlergrenzen bewegen, die wir feststellen wollen.

Diesen Fehler bezeichnet man im allgemeinen als Streuung, (Dispersion, Standarddeviation) oder mittlere Abweichung einer Einzelbeobachtung vom (tatsächlichen) Mittelwert. Infolgedessen wird auch wegen dieser Streuung der DL 50 bei wiederholten Versuchen nicht immer damit zu rechnen sein, daß bei der Verabreichung der einmal ermittelten DL 50 wiederum genau 50% der Tiere sterben.

Die mittlere Abweichung des Wirkungsprozentsatzes, also hier des Prozentsatzes, bei dem 50% der Tiere sterben, ist abhängig von der Zahl der insgesamt eingesetzten Tiere und wird errechnet nach der Beziehung

$$W = \pm \sqrt{\frac{Q \cdot P}{n}}, \quad \text{wobei}$$

- W = mittlere Abweichung des Wirkungsprozentsatzes,
 Q = Prozentsatz der gestorbenen Tiere,
 P = Prozentsatz der überlebenden Tiere (= 100% - Q) und
 n = Gesamtzahl der eingesetzten Tiere
 bedeuten.

Es muß nun oberhalb und unterhalb der gefundenen DL 50 je eine Dosis geben, mit der sich die Mortalität von 50% gerade nicht mehr erreichen läßt, entsprechend der mittleren Abweichung der gefundenen DL 50. Zu diesen beiden Grenzdosen existieren zwei Wirkungsprozentsätze. Sie lassen sich in ihrer Abweichung von dem Wert 50% nach folgender Überlegung errechnen:

$$W = \pm \sqrt{\frac{(50 + W)(50 - W)}{n}} = \pm \sqrt{\frac{50^2 - W^2}{n}}; \text{ wonach dann}$$

$$W = \pm \frac{50}{\sqrt{n + 1}}$$

ist. Im Falle des GRAVOCAINs wäre also $W = \pm 5.25\%$ entsprechend der eingesetzten Zahl von insgesamt 90 Versuchstieren. Die beiden Grenzdosen oberhalb und unterhalb der DL 50 sind mithin diejenigen, für die die Sterblichkeiten bei 55.25% und 44.75% liegen. Die Grenzdosen selbst findet man leicht, indem man die beiden zugehörigen Sterblichkeitsprozentsätze über das erhaltene TREVANSche Sigmoid auf die Abszisse projiziert. Auf diese Weise erhält man also die mittlere Abweichung der DL 50 für GRAVOCAIN. Da nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung immerhin noch 1/3 aller Werte wiederholter Versuche außerhalb der einfachen mittleren Abweichung liegen werden, so ist es zuverlässiger, die doppelte mittlere Abweichung zu errechnen, weil dann nicht mehr als nur 1/20 der Werte wiederholter Versuche außerhalb dieser doppelten Grenze liegt.

Es wird dann entsprechend verfahren:

$$W = \pm \sqrt{\frac{(50 + 2W)(50 - 2W)}{n}}; \pm \frac{50}{\sqrt{n + 4}} = W.$$

Die doppelte mittlere Abweichung des Wirkungsprozentsatzes wäre dann $2W = 10.3\%$. Den begrenzenden Sterblichkeitswerten von 60.3% und 39.7% entsprechen dann nach der oben schon angegebenen Ermittlungsweise die beiden Grenzdosen von 0.318 und 0.291 mg/g.

Die doppelte mittlere Abweichung der von uns gefundenen DL 50 für GRAVO-

CAIN würde demnach ± 0.01 (4) mg/g betragen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 : 20 wäre also der Fehler der ermittelten DL 50 für GRAVOCAIN nicht größer als 4.6%, d.h. 20 von 21 wiederholten Versuchen würden einen Wert für die DL 50 des GRAVOCAINS liefern, der nicht außerhalb der Grenze von 4.6% des zuerst gefundenen Resultates liegen würde.

Ergebnisse

Um möglichst übersichtliche Ergebnisse der DL 50 zu haben, haben wir für jedes einzelne untersuchte Präparat die nach der Rechenmethode von B. BEHRENS (82 und 83) ermittelten "abgeleiteten Sterblichkeiten" in Diagrammen in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosis dargestellt. Auch auf diese Weise erhält man jene S-förmige Kurve, die wir weiter oben als TREVAN-sches Sygmoid erklärt hatten (siehe Diagramme 6 bis 14). Mit Hilfe dieser Diagramme ist es relativ einfach, sowohl die zur Mortalität 50% gehörige Dosis (DL 50) zu interpolieren, als auch die Fehlerabschätzung vorzunehmen. Ferner zeigt sich an eventuellen Abweichungen des Kurvenverlaufes von der charakteristischen S-Form deutlich ein Mischkollektiv an, d.h. daß die Versuchstiere grob unterschiedlich empfindlich reagierten (THER -33-).

Bei der Auswertung der Versuche über die Toxizität der drei Hauptpräparate NOVOCAIN, XYLOCAIN und GRAVOCAIN zeigt sich deutlich (siehe Übersichtstabelle Nr. 23), daß die Toxizität des NOVOCAINS gegenüber der von XYLOCAIN und GRAVOCAIN weitaus am geringsten ist. Sofern man zunächst die Toxizität als Maß für die allgemeine Verträglichkeit ansehen will, ist die im Versuch verwendete 2.56%ige NOVOCAIN-Lösung mit dem Zusatz von 1 : 80 000 SUPRARENIN mehr als doppelt so verträglich wie beide Lidocaine. So hat sich für die 2.56%ige NOVOCAIN-Lösung mit 1.25 mg% SUPRARENIN-Zusatz eine DL 50 von 0.70 mg/g ergeben, während dieselbe bei XYLOCAIN, 2% + 1 : 80 000 EPINEPHRIN 0.26 mg/g und bei unserem Prüfpräparat GRAVOCAIN, 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL 0.30 mg/g beträgt. Obwohl die beiden letztgenannten Werte in ziemlich enger Nachbarschaft beieinander liegen, so könnte man dennoch dazu neigen, dem GRAVOCAIN in dieser Hinsicht den Vorzug zu geben, denn es ist nach den vorliegenden Ergebnissen immerhin um 15% weniger toxisch als das untersuchte XYLOCAIN. Offenbar ist also die Differenz noch groß genug, um als signifikant angesehen werden zu dürfen.

Daß das GRAVOCAIN gegenüber dem XYLOCAIN in seiner Toxizität besser abschneidet, läßt sich auch am Verlaufe der Intoxikationserscheinungen bei

den weißen Mäusen feststellen. In Vorversuchen mit den W 8981-Prüfpräparaten haben wir zunächst einmal den allgemeinen Verlauf der Vergiftung der Tiere beobachtet und dabei das in der nachstehenden Aufstellung wiedergegebene Bild von den Intoxikationserscheinungen erhalten. In der Tabelle Nr. 24 (siehe da) sind sie der Schwere nach geordnet.

Bei den verschiedenen Mitteln (XYLOCAIN, NOVOCAIN, GRAVOCAIN) traten nämlich in einigen Einzelheiten teilweise bemerkenswerte Abweichungen auf, die sich für das jeweilige Mittel als deutlich charakteristisch erwiesen. Aus der Art und Größe dieser Abweichungen lassen sich Schlüsse auf das Verhalten der Gifte im Organismus der Tiere ziehen. Meistens äußerten sich diese Unterschiede in einem zeitlich veränderten Ablauf der Intoxikationserscheinungen.

HARNISCH und HATTEMER (78) haben sich bei ihren Untersuchungen über "die Toxikologie lokalanästhesierender Mittel" ebenfalls mit den Intoxikationserscheinungen bei weißen Mäusen beschäftigt und - wie wir - herausgefunden, daß der Verlauf der Vergiftung von der Zusammensetzung des injizierten Präparates abhängig ist. So äußerte sich die Vergiftung nach Anwendung von NOVOCAIN ohne Zusätze in Unruhe, Lähmungen und schließlich heftigen Krampfstufen - bis zum Emporschnellen der Tiere an den Käfigwänden. Nach Applikation von NOVOCAIN mit SUPRARENIN hingegen waren die Krampfstufen weniger stark ausgeprägt; dafür imponierte eine verstärkte Herzaktion. HARNISCH (34) stellte in diesem Zusammenhang ferner bei einer Gegenüberstellung von NOVOCAIN und XYLOCAIN fest, daß bei NOVOCAIN die Krämpfe stärker ausgeprägt waren und die Erholung im allgemeinen rasch wieder einsetzte. Auch der Exitus trat stets früh ein. Beim XYLOCAIN hingegen waren die Krämpfe weniger intensiv, und die Erholung erfolgte hier stets sehr langsam (teilweise Tod noch nach 2 Stunden).

Wir haben nun die Vergiftungserscheinungen nach Verabreichung der drei genannten Präparate XYLOCAIN, 2% + 1 : 80 000 EPINEPHRIN, NOVOCAIN, 2.56% + 1.25 mg% SUPRARENIN und GRAVOCAIN, 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL miteinander verglichen und dabei folgendes festgestellt:

Beim XYLOCAIN waren die Vergiftungserscheinungen weitaus am schwersten. Schon wenige Minuten nach der Injektion bekamen die Tiere fast unmittelbar und ohne Übergang über die üblichen Initialstadien schwere präcomatöse Zustände. Der Exitus letalis trat meist erst nach langem Koma ein. Die Erholung der übrigen Mäuse nahm ziemlich lange Zeit (bis über 2 1/2 Stunden)

in Anspruch. Zudem konnte beim XYLOCAIN die endgültige Aufzeichnung der Sterblichkeiten erst nach 24 Stunden vorgenommen werden, weil es mehrfach vorkam, daß einzelne Tiere erst nach vielen Stunden nahezu unvermittelt eingingen, nachdem sie sich zunächst offenbar völlig erholt hatten. Möglicherweise liegt die Ursache für dieses merkwürdige Verhalten in einer Spätschädigung durch XYLOCAIN. In diesen Zusammenhang paßt die Empfehlung der Hersteller, XYLOCAIN innerhalb von 24 Stunden nicht ein wiederholtes Mal zu injizieren. (HARNISCH -34-). (Exakte pharmakologische Untersuchungen über das Verhalten der Gifte im Organismus stellen die Verfahren zur Bestimmung der Entgiftungsgeschwindigkeit dar, wie sie von HARNISCH (34), STÜBEN (71) und HARNISCH (5) beschrieben und durchgeführt wurden.)

Einen solchen Sachverhalt wie beim XYLOCAIN konnten wir bei äquivalenten Mengen von GRAVOCAIN oder seinen Prüfpräparaten W 8981 nicht beobachten. Die ersten deutlichen Vergiftungserscheinungen (Umfallen der Tiere, einsetzende Krämpfe) traten nach GRAVOCAIN-Gabe oder Gabe von 2.56%-igen W 8981-Lösungen durchschnittlich erst nach etwa 11 Minuten ein (gemittelt an 160 Tieren; während sich die Mehrzahl aller Werte um diese Zeitdauer bewegt, weichen sie gelegentlich - entsprechend der individuellen Empfindlichkeit der Tiere - bis zu minimal 2 Minuten und zu maximal 26 Minuten ab). Augenscheinlich war aber die Zeit des Wirkungseintrittes der Vergiftung unabhängig von der Größe der verabreichten Dosis. Das Gleiche stellten wir für die Zeit der Erholung fest, die im Mittel 100 Minuten, also etwas über 1 1/2 Stunden betrug. - Bei den 1.28%igen Lösungen lag der mittlere Beginn der Vergiftungserscheinungen bei 7 bis 8 Minuten (Mittel an 70 Tieren). Jedoch konnten wir bei diesen Lösungen im Gegensatz zu den 2.56%-igen beobachten, daß sich diese Zeitspanne mit steigender Dosis relativ stetig von 10.6 auf 5.7 Minuten verkürzte (Mittelwerte an je 10 Tieren). In entsprechender Weise nahmen die Erholungszeiten von 1 Stunde mit wachsender Giftmenge auf 1 1/2 Stunden zu. Einen auffallenden Unterschied zwischen LOVADIL- (W 7021)-haltigen und LOVADIL-freien Präparaten konnten wir in bezug auf Schnelligkeit des Vergiftungseintrittes oder der Erholungszeit nicht finden.

Die Lage der Giftigkeitsgrade der verschiedenen W 8981-Lösungen läßt noch zwei weitere Tatsachen erkennen:

- (1) Die niederkonzentrierten Lösungen sind relativ giftiger als die höher konzentrierten - wenn man äquimolare Mengen vergleicht und nicht gleiche Flüssigkeitsmengen !

- (2) Der Zusatz W 7021 - der dem heutigen LOVADIL entspricht - setzt die Toxizität der Lösungen nicht unwesentlich herauf (siehe Übersichtstabelle Nr. 23).

Die erste Feststellung ist keineswegs neu - auch wenn sie zunächst überraschen sollte. STÜBEN (71) hat dieses Phänomen beim NOVOCAIN und verschiedenen anderen Anästhetika nachgewiesen und ist ebenfalls zu der Feststellung gelangt, daß 2%ige Lösungen relativ giftiger sind als entsprechende 4%ige Gemische.

HARNISCH und NOCKE (84) haben sich in tierexperimentellen Untersuchungen eigens mit dieser Frage sehr genau beschäftigt und sind dabei zu den gleichen Ergebnissen gekommen: auch ohne Zusatz von SUPRARENIN waren 6 ml 2%igen NOVOCAINs giftiger als 3 ml 4%iger Lösung, obwohl beide dieselbe NOVOCAIN-Substanzmenge enthalten. Die beiden Autoren haben eine vorerst einleuchtende Erklärung für dieses Verhalten: Die Resorptionsfläche ist bei größeren Mengen mit geringerer Konzentration größer als bei kleinen Mengen Flüssigkeit mit höherer Konzentration und überwiegt vermutlich das stärkere Konzentrationsgefälle höher konzentrierter Lösungen. Inwieweit diese Erklärung wirklich stichhaltig ist, muß sich noch zeigen. Bei genauer Betrachtung stellt sich nämlich heraus:

- (1) Das Konzentrationsgefälle einer 4%igen Lösung ist gegen die anästhetikumsfreie Umgebung genau doppelt so groß wie das einer 2%igen Lösung.
- (2) Setzt man voraus, daß die Injektionsflüssigkeit zunächst angenähert kugelförmig im Gewebe verteilt ist, so ist die Resorptionsfläche einer doppelten Flüssigkeitsmenge gerade $\sqrt[3]{2^2} = 1.59$ mal so groß wie die der einfachen Menge (während sich die Volumina zweier Kugeln verhalten wie die dritten Potenzen ihrer Radien, so verhalten sich ihre Oberflächen zueinander wie die Quadrate der zugehörigen Radien).

Es folgt aus dieser einfachen Überlegung, daß bei höher konzentrierten Lösungen, auch bei äquimolarer Gabe, die Resorption größer sein muß als bei niederkonzentrierten. Eine raschere Resorption führt zu einer schnelleren Giftanreicherung im Blut und damit zu einer verstärkten Toxizität. ADLER und URI (58) schreiben in diesem Sinne auch: "Es bedarf keiner näheren Erörterung, daß aus höher konzentrierten Lösungen innerhalb der Zeiteinheit mehr aufgesaugt wird als von verdünnten Lösungen. Je geschwinder aber die Resorption vor sich geht, desto eher können Intoxikationserscheinungen auftreten. - Dies bedeutet eine Beschränkung in der üblichen Konzentration der Lokalanästhetika Auf Grund geistreicher Berechnungen an Modellen über die Menge

des resorbierten NOVOCAINs aus verschiedenen konzentrierten NOVOCAIN-Lösungen glaubt SCHMUZIGER (85, 86 und 87) vor der Anwendung einer 4%igen NOVOCAIN-Lösung warnen zu müssen." Aus solchen Überlegungen wird auch von LINDEMANN (Zit. ADLER und URI -58-) und von MOCZAR (Zit. ADLER und URI -58-) eine 4%ige NOVOCAIN-Lösung abgelehnt.

Immerhin zeigt sich, daß mit solcherlei Modellvorstellungen die Tatsache nicht aufgeklärt wird, daß niederkonzentrierte Lösungen eben relativ toxischer sind als die höher konzentrierten, denn der Versuch beweist es.

Obwohl "diesbezüglich nach vielfachen Angaben der Literatur bis vor kurzem unwidersprochen die Regel galt, daß bei Erhöhung der Konzentration nach einer arithmetischen Reihe die Toxizität nach der geometrischen Reihe wächst" (ADLER und URI -58-), was auch in ähnlicher Weise bei THER (33) zum Ausdruck gebracht wird, so haben neben STÜBEN (71) und HARNISCH und NOCKE (84) eine Reihe anderer Wissenschaftler (GÖMÖRI -Zit. SIMON -89- und der Amerikaner EVERETT -90-) untereinander analoge, von dieser Lehrmeinung abweichende Befunde erhalten.

GÖMÖRI wies nach, daß "die Erhöhung der NOVOCAIN-Konzentration von 2 auf 10% (bei intravenöser Gabe am Kaninchen) die letale Dosis von 0.5 g/kg nur auf etwa 0.45 g/kg herabsetzt; ähnlich wirkt PANTOCAIN in 0.1%iger Konzentration in der Menge von 0.025 g/kg tödlich; bei Erhöhung der Konzentration auf 2% verringert sich die tödliche Gabe auf 0.02 g/kg, also um 20%!" (ADLER und URI -58-).

ADLER und URI folgern aus diesen Argumenten, "die Angst vor Intoxikationen darf uns nicht dazu verleiten, die Konzentration unserer Lösungen ungebührlich niedrig zu halten"; sie halten bei der üblichen NOVOCAIN-Lösung die 4%ige Konzentration für die zweckmäßigste. Ihre klinischen Erfahrungen bestätigen angeblich diese Auffassung.

Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

Zur Erhärtung der eigenen Ergebnisse der Toxizität haben wir die ermittelten letalen Dosen für NOVOCAIN und XYLOCAIN mit denen anderer uns zugänglicher Untersucher verglichen:

Autor	Präparat	DL 50	Tierart	Appl. - Art
LAMBIN, REGNIER, SCOLLOSZY (Zit. 11, 34, 46)	Novocain (rein)	0.8 - 0.88 g/kg	weiße Maus	s. c.
HARNISCH (5), THER (15)	Novocain (rein)	0.5 g/kg	weiße Maus	s. c.
HOLLER (35)	Novocain (rein)	0.435 g/kg	weiße Maus	s. c.
GOLDBERG (8), HUNTER (7)	Novocain 2% (rein)	0.47 g/kg	weiße Maus	s. c.
HARNISCH (49)	Novocain 4% (selbstber.)	0.8 g/kg	weiße Maus	s. c.
eigene Unters.	Novocain 2.56% + 1.25 mg% Suprarenin	0.7 g/kg	weiße Maus	s. c.

Als sicher tödliche NOVOCAIN-Dosis bezeichnen ZIPF und HOPPE (Zit. OELKERS -80-) 1.0 mg/g Maus, etwas abweichend von OELKERS selbst (80), der nachträglich in exakteren Versuchen dieselbe zu 1.2 mg/g bestimmte.

Für das XYLOCAIN wird im allgemeinen angegeben, daß es etwa doppelt so toxisch sei wie das NOVOCAIN:

Autor	Präparat	DL 50	Tierart	Appl. - Art
GOLDBERG (8), HUNTER (7)	Xylocain 2% (ohne Zusatz)	0.23 g/kg	weiße Maus	s. c.
HOLLER (35)	Xylocain 2% (ohne Zusatz)	0.240 g/kg	weiße Maus	s. c.

THER (15), HARNISCH (5)	Xylocain (rein)	0.3 g/kg	weiße Maus	s. c.
eigene Unters.	Xylocain 2% (mit Zusatz)	0.26 g/kg	weiße Maus	s. c.

Das Verhältnis der Toxizitäten von 2 : 1 für XYLOCAIN und NOVOCAIN zeigt sich auch bei intravenöser Gabe, wie sowohl HOLLER (35) als auch THER (15) und HARNISCH (5) für die Reinsubstanzen an weißen Mäusen bewiesen haben:

	XYLOCAIN	NOVOCAIN
HOLLER	DL 50 = 30 mg/kg	DL 50 = 56 mg/kg
THER und HARNISCH	DL 50 = 40 mg/kg	DL 50 = 75 mg/kg

Wir selbst haben bei unseren verwendeten Lösungen (siehe Tabelle Nr. 23) für selbstbereitetes NOVOCAIN, 2.56% + 1.25 mg% SUPRARENIN eine DL 50 von 0.70 mg/g und für XYLOCAIN, 2% + 1 : 80 000 EPINEPHRIN eine DL 50 von 0.26 mg/g bei subcutaner Injektion an weißen Mäusen erhalten. In diesen Zusammensetzungen war das XYLOCAIN also etwas mehr als doppelt (fast 3 mal) so toxisch wie NOVOCAIN. Das GRAVOCAIN erwies sich bei 2.5%iger Konzentration und mit den Zusätzen von 1.25 mg% Adrenalin und 5.0 mg% LOVADIL mit einer DL 50 von 0.30 mg/g als angenähert doppelt so toxisch wie NOVOCAIN und 15% weniger toxisch als das verwendete XY-LOCAIN. Das LOVADIL- (bzw. W 7021)-freie 2.56%ige Prüfpräparat W 8981 ist mit einer DL 50 von 0.38 mg/g etwas weniger als doppelt so toxisch wie NOVOCAIN und etwa 50% weniger giftig als das dieser Zusammensetzung am ehesten entsprechende Handels-XYLOCAIN.

Die Wirkung der vasokonstriktorischen Zusätze

Wir haben weiter oben feststellen müssen, daß es durch die Kombination von Adrenalin als gefäßverengendem Stoff mit LOVADIL (bzw. W 7021) zu einer weiteren Toxizitätssteigerung der W 8981-Prüflösungen kommt. Aus sehr be-

stimmten klinischen Erwägungen werden zu den Anästhetika vasokonstriktori-sche Substanzen beigegeben - von denen Adrenalin der wirksamste Vertreter ist. Inzwischen hat sich gezeigt, daß diese Maßnahme zu den augenblicklich schwierigsten Problemen der lokalen Anästhesie überhaupt geführt hat. Da die Mehrheit der Anästhesielösungen in alleiniger Anwendung, vor allem in be-zug auf Erzeugung einer tiefen und dauerhaften Anästhesie, zu wünschen übrig lassen, hat es sich eingebürgert, diese Eigenschaften der Anästhetika durch Zusatz vasokonstringierender Substanzen zu verbessern (HOLLER -35 und 50-). Als direkte Wirkung dieser Vasokonstriktoren kommt es nämlich zur Kontrak-tion der peripheren Gefäße im Gebiete der Infiltration und damit auch zu ei-ner längeren Verweildauer des Anästhetikums am Orte des geplanten Eingriffes (MATHIS -91-). Ein weiterer Vorteil ist das auf diese Weise gleichzeitige Entstehen einer lokalen Anämie, die vor allem bei diffizileren Eingriffen ein übersichtliches Arbeiten ermöglicht (HOLLER -50-). Schließlich und drittens reichen erheblich geringere Mengen an Anästhetikum für die einzelne Maßnah-me aus. Bis vor kurzem war man in wissenschaftlichen Kreisen überdies der Meinung, daß durch den Adrenalinzusatz zu Anästhetika noch ein weiterer Vorteil erzielt werden kann: nämlich eine "Entgiftung" des Anästhetikums im Sinne einer Toxizitätsverminderung durch Resorptionsverzögerung im an-ämisierten Operationsgebiet. Diese Auffassung ist in den meisten auch heute gebräuchlichen Lehrbüchern noch relativ verbreitet anzutreffen.

Vermutlich basiert diese Ansicht auf entsprechenden, allerdings nach Meinung von OELKERS (80) unzureichenden Versuchen von BRAUN, der in Erfahrung brachte, daß bei subcutaner Injektion eines Anästhetikums eine Hemmung der Resorption des Betäubungsmittels und damit eine "Entgiftung" durch Adrenalin erreicht wird. Diese Einstellung wird unterstützt von LANGECKER (Zit. OEL-KERS -80-), der bei subcutaner Injektion an weißen Mäusen in - nach Ansicht von OELKERS (80) ebenfalls sehr unzureichenden - Versuchen eine "Entgif-tung" des NOVOCAINs durch Adrenalin beobachtet haben will. Allerdings soll das für die intraperitoneale Injektion (angenähert gleich der intravenösen Injektion) nicht mehr zutreffen (LANGECKER, Zit. HARNISCH und HATTEMER -78-). Die Injektion von NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemischen soll dann zu einer Toxizitätsentfaltung führen, die die isolierte Giftigkeit der Komponen-ten weit übersteigt.

So vertreten PORT-EULER (92), FISCHER (52), KRANZ (67), HESSE-LENDLE-SCHÖN (93) und auch MØLLER (73) die Ansicht, daß der SUPRARENIN-Zu-satz zum NOVOCAIN dessen Toxizität herabsetzt. So gibt PORT-EULER (92) unmißverständlich als Dosierungsvorschrift für NOVOCAIN folgende verträg-liche Höchstmengen an:

- (1) NOVOCAIN ohne Zusatz: 0.75 g = 75 ml 1%iger Lösung,
- (2) NOVOCAIN + SUPRARENIN: 2.0 g = 200 ml 1%iger Lösung.

Selbst WIEDLING (94), der sich 1954 im Zusammenhang mit der Beurteilung des XYLOCAINs sehr eingehend mit diesen Fragen befaßt hat, glaubt, daß die Kombination von Anästhetikum mit einem Vasokonstriktor neben der günstigen Beeinflussung der lokalanästhetischen Wirkung zur Erzielung einer befriedigenden Betäubung, im allgemeinen auch eine Verminderung der klinischen Toxizität infolge einer Verlangsamung der Resorption bewirkt. HUNTER (7), der sich bereits 1950 mit der Toxizität des XYLOCAINs beschäftigte, konnte keine Herabsetzung der Toxizität des XYLOCAINs durch Adrenalin feststellen.

So hat sich überhaupt in letzter Zeit - sehr im Gegensatz zu diesen älteren Lehrmeinungen - herausgestellt, daß der Adrenalinzusatz eher zu einer merklichen Giftigkeitsvermehrung der Lokalanästhetika führt, anstatt diese zu entgiften. Besonders beim NOVOCAIN soll diese Erscheinung auffallend stark ausgeprägt sein.

HARNISCH und HATTEMER (78), teilweise zurückgreifend auf eingehende Untersuchungen von OELKERS (80), haben die einschlägige Literatur zu dieser Frage zusammengetragen und diese neuere Auffassung überzeugend bestätigt gefunden. Gleichzeitig haben sie versucht, diese äußerst interessanten und für die Anwendung entsprechender Präparate bedeutsamen Zusammenhänge in ihrer Ursächlichkeit aufzudecken.

So stellt OELKERS (80) in Übereinstimmung mit der heutigen Einstellung der Pharmakologen und mit den neuen Erkenntnissen klinischer und tierexperimenteller Forschung zunächst fest, daß an sich völlig ungiftige SUPRARENIN-Mengen zu einer nicht unbeträchtlichen Giftigkeitssteigerung des NOVOCAINs führen. Bei subcutaner Injektion an weißen Mäusen findet er eine Verdoppelung der Giftigkeit einer 4%igen NOVOCAIN-Lösung durch den handelsüblichen SUPRARENIN-Zusatz ($5.0 \text{ mg}\% = 1 : 20\,000$). So weist OELKERS (80) nach, daß die mittlere letale Dosis für eine 4%ige NOVOCAIN-Handelslösung ($4\% \text{ NOVOCAIN} + 5 \text{ mg}\% \text{ SUPRARENIN}$) bei einer Gabe erreicht wird, die die Komponente NOVOCAIN mit 0.5 mg/g und entsprechend der Zusammensetzung das SUPRARENIN mit $0.000\,625 \text{ mg/g}$ enthält; das sind also 50% der von ihm bestimmten DL 50 für reines 4%iges NOVOCAIN und 10% der DL 50 für reines 5 mg%iges Adrenalin. Für die Giftigkeit reiner Adrenalinlösungen ist bekannt (OELKERS -80-), daß die Mortalität 50% mit $0.004 - 0.006 \text{ mg/g}$ bei 0.1% igen Lösungen (Stammlösung $1 : 1000$) und mit etwa

0.007 mg/g bei 5 mg%igen Lösungen (Verdünnung 1 : 20 000) erreicht wird.

KEIL und VIETEN, GORDONOFF (Zit. HOLLER -35-), HOLLER (35) und STÜBEN (71) bestätigen diesen Sachverhalt. TAUBMANN und JUNG, EICHHOLZ und HOPPE, KEIL und RÜHLING (Zit. OELKERS -80- und HARNISCH und HATTEMER -78-) finden analoge Ergebnisse bei intravenöser Injektion. HAZARD und MANGEOT (Zit. OELKERS -80-) und LANGECKER (Zit. HARNISCH und HATTEMER -78-) finden Ähnliches bei intraperitonealer Injektion.

HOLLER (35), der neben Procain u. a. auch OXYPROCAIN, OXYPROCAIN FORTE und XYLOCAIN, ohne und mit verschiedenen Zusätzen, in verschiedenen Konzentrationen und bei i. v. -, i. p. - und s. c. -Injektion untersucht hat, konnte für die Wirkung des SUPRARENINs als Zusatz folgendes feststellen:

- (a) subcutan: erhebliche Zunahme der Toxizität aller Anästhetika, bei NOVOCAIN jedoch in weitaus gesteigertem Ausmaß;
- (b) intraperitoneal: erhebliche Zunahme der Toxizität der Anästhetika mit Ausnahme des XYLOCAINs; stärkste Zunahme wiederum bei NOVOCAIN (giftigstes Anästhetikum bei einem Zusatz von 1 : 20 000 SUPRARENIN!);
- (c) intravenös: allgemein größte Zunahme der Toxizität - um das 2- bis 3 1/2-fache -, ganz besonders wieder bei NOVOCAIN.

Nach HOLLERS Feststellungen (35) ist auch die Konzentration des Adrenalin-zusatzes nicht unwesentlich: so führt zunächst der Zusatz von SUPRARENIN überhaupt (1 : 80 000) bei allen untersuchten Präparaten zu einer bemerkenswerten Toxizitätssteigerung. Ein weiterer deutlicher Giftigkeitszuwachs zeigt sich bei Verwendung höherer Konzentrationen (1 : 40 000, 1 : 20 000), allerdings nur bei NOVOCAIN, während er bei den anderen Präparaten fast unwesentlich ist.

Diese letzten Erfahrungen decken sich teilweise mit denen von DEICHMANN (Zit. OELKERS -80-), der bei Verdoppelung bzw. Vervierfachung der handelsüblichen SUPRARENIN-Menge (1 : 20 000) zum NOVOCAIN ebenfalls eine weitere, allerdings nicht mehr so erhebliche Giftigkeitssteigerung beobachten konnte, während eine Herabsetzung des Adrenalingehaltes auf die Hälfte eine merkliche Erhöhung der Verträglichkeit zur Folge hat.

Es hat sich gezeigt, daß sich die Verträglichkeitsänderungen von Anästhetika durch Zusätze auch nach der Art des Anästhetikums richten (HOLLER -35-).

OELKERS (80) hat in diesem Sinne außer dem NOVOCAIN noch eine Reihe anderer Präparate untersucht und dabei folgendes herausgefunden:

- (1) deutliche Giftigkeitssteigerung: bei Psicain, β -Eucain, Alynin und Tutocain (etwa Verdoppelung der Giftigkeit wie bei NOVOCAIN);
- (2) weniger starke Giftigkeitszunahme: bei Tropocain, Larocain und Stovain;
- (3) sehr geringgradige Entgiftung: bei Percain, im Gegensatz zu MØLLERs Anschauung (Zit. OELKERS -80-): deutliche Abnahme der Giftigkeit des Percains durch Zusatz von Adrenalin bei subcutaner Injektion an Meerschweinchen (je 10 Versuchstiere!!): hier betrug die DL 50 für eine 0,2%ige Percainlösung 16 bis 17 mg/kg Tier, während sie für die gleiche Lösung bei einem Adrenalingehalt von 1.0 mg% angenähert 40 mg/kg betrug. Die Ursache für ein solches Resultat liegt entweder in einer zu kleinen Tierzahl oder nach SCHAUMANN (95) in dem Gegensatz zwischen den Resorptionsgeschwindigkeiten bei Meerschweinchen und weißen Mäusen (straffes Subcutangewebe bei Meerschweinchen - lockeres Bindegewebe bei Mäusen). Es hat sich während der SCHAUMANNschen Versuche am Meerschweinchen nämlich herausgestellt, daß auch für NOVOCAIN eine beträchtliche Verminderung der "resorptiven Wirkung" durch den Suprareninzusatz eintritt.

Von einer tatsächlichen Verminderung der Giftigkeit eines Präparates nach Adrenalinzusatz kann nach Berichten von FUSSGÄNGER und SCHAUMANN (96) nur beim Pantocain gesprochen werden: durch Zusatz von 0.5 - 5.0 mg% Adrenalin (= 1 - 10 gtt. auf 10 ml) kommt es bei subcutaner Injektion am Kaninchen zu einer starken Herabsetzung der Giftigkeit des Pantocains.

Analog verhält sich das in den Anfängen der Lokalanästhesie verwandte Cocain, wenn es mit SUPRARENIN vergesellschaftet wird. So hatte zunächst BRAUN (Zit. OELKERS -80-) festgestellt, daß Cocainlösungen eine - wenn auch unwesentliche - Giftigkeitsverringerung zeigen, wenn 100 mg/kg in 10 - 20%iger Cocainlösung an Kaninchen verabreicht werden - nach Vorbehandlung des Injektionsgebietes durch 1 ml 1 : 1000 SUPRARENIN-Lösung (!!) 5 - 10 Minuten vor der Cocain-Injektion. FRÖHLICH und LOEWI (106), STERNBERG, FISCHER, GÜNTHER und auch SCHAUMANN (Zit. OELKERS -80-) bestätigen, daß es über die erhebliche Verstärkung der Adrenalinwirkung durch das Cocain zu einer besonders starken Verlangsamung der Resorption der beiden Stoffe kommt. (Vergleiche aber auch BÖRNER; AMSLER und PICK; BRO-

DIE und DIXON; RENTZ, alle Zit. OELKERS -80-). THIES (Zit. OELKERS -80-) und ferner HATCHER und EGGLESTON (12) finden ebenfalls eine nur sehr geringe (bzw. gar keine) entgiftende Wirkung des Adrenalins auf Cocain (bei Kaninchen und Katzen). Auch OELKERS (80) erhielt als Resultat eigener Ermittlungen: Adrenalin führt bei subcutaner Injektion an weißen Mäusen zu keiner oder doch nur sehr geringgradigen Entgiftungen von Cocain - allenfalls kommt es zu einer Kompensation der bei intravenöser Injektion bekannten Giftigkeitssteigerung durch die bei subcutaner Adrenalineinspritzung bewirkte Resorptionshemmung (Versuche an 14 - 18 g schweren Mäusen mit 1/2 - 1%-igen Cocainlösungen und einem Adrenalinzusatz von 1 - 10 mg%). Immerhin erreicht man damit eine langsamere Entwicklung der Vergiftungssymptome (Unruhe, Krämpfe, Lähmungen) und weniger heftige Krampfanfälle.

Schließlich sei noch erwähnt, daß durch Adrenalinzusatz zu Strychnin eine gewisse "Entgiftung" dieser Substanz erreicht werden kann (SOEHRING -11-).

Alle diese in den letzten Abschnitten aufgeführten Feststellungen beweisen zunächst einmal, daß Verallgemeinerungen in der Wirkung des Adrenalins als Zusatz zu Lokalanästhetika unzulässig sind. Sie zeigen aber auch sehr deutlich, daß das bislang noch allenthalben als besonders gut verträglich überaus bevorzugte NOVOCAIN bemerkenswert ungünstig abschneidet, wenn es mit SUPRARENIN kombiniert wird. Klinisch macht sich ein solcher Tatbestand natürlich ebenfalls bemerkbar, wie wir weiter unten noch sehen werden.

Während bei der Kombination von Cocain mit Adrenalin praktisch keine gegenseitige Toxizitätsbeeinflussung zu beobachten ist, zeigt das NOVOCAIN bei gemeinsamer Anwendung mit Adrenalin eine sehr erhebliche Giftigkeitssteigerung (OELKERS -80-). ROHKRÄMER (97) meint in diesem Zusammenhang, daß bei NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemischen keine einfache Wirkungsaddition zweier völlig differenten Körper stattfindet, sondern eher eine "maximale Potenzierung" (siehe auch WIEDLING -94-). Für dieses Verhalten werden im wesentlichen zwei Eigenschaften des NOVOCAINs als Erklärung herangezogen:

- (1) Nach Ansicht von SCHAUMANN (95) soll der Wirkungsmechanismus in der Steigerung der Toxizität des SUPRARENINs durch NOVOCAIN und nicht umgekehrt liegen. SCHAUMANN hat nämlich einen Einfluß der NOVOCAIN-Konzentration auf die Resorption des SUPRARENINs beobachten können - zwar erst ab 2% -, und zwar im Sinne einer Resorptionssteigerung. Die Ursache dafür ist in einer antagonistischen Wirkung des NOVOCAINs gegen das Adrenalin, also in einer Gefäßweitendilatation zu

suchen, wie sich in Durchströmungsversuchen an Gefäßpräparaten von Fröschen leicht beweisen läßt (SCHAUMANN; RENTZ; BORSSUK; FROMHERZ, alle Zit. OELKERS -80-).

- (2) Außerdem soll es durch die NOVOCAIN-Injektion zu einer Sensibilisierung des Organismus gegen körpereigenes Adrenalin kommen, was natürlich bei der Injektion von NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemischen besonders gefährlich ist (OELKERS -80- und SOEHRING -11-). WIEDLING (94) faßt in diesem Sinne die Procainwirkungen in den Feststellungen zusammen: Procain ist ein Leitungs-Sympathicolytikum (*sympatholytique de conduction*); es zeigt jedoch nicht gleichzeitig eine adrenolytische Wirkung; stattdessen bewirkt es eine Sensibilisierung der sympathischen Nervenendigungen gegen Adrenalin (HATCHER und EGGLESTON -12-), also zur Verstärkung sowohl der hypertensiven als auch der konstriktorischen Wirkung des Adrenalins. Zu einer Sensibilisierung der Gefäße für die Adrenalinwirkung durch NOVOCAIN, wenn auch weit geringer als bei Adrenalin selbst, soll es auch nach STERNBERG; MØLLER (108, 109) und WIEMANN (Zit. OELKERS -80-) kommen. Die Beweise für eine solche Verstärkung der Adrenalinwirkung bringen ROSELLI und CAVELLI (98), dann GOODMAN und GILLMAN (99) an normalen Versuchspersonen (Vermehrung der Adrenalin potenzierenden Wirkung bei provozierter Alkalose um 8 - 40%), HAGGART und WOODS (13), NAKAUCHI und KARCZMAR (100) an narkotisierten Hunden (gemessen am Pressoreffekt) und WIEDLING (94) an narkotisierten Kaninchen.

Die mutmaßliche Wirkungsweise des Procains bei der beobachteten adrenalinpotenzierenden Wirkung sucht WIEDLING (94) in einer Hemmung der Enzyme, die das Adrenalin und ähnliche sympathicomimetische Amine entgiften, durch PAB-Derivate (d. s. : Abkömmlinge der para-amino-Benzoesäure). Es ist bekannt, daß die Adrenalininaktivierung entweder durch Konjugation (RICHTER -101- und MARQUARDT -102, 103-), also durch Ringschluß zum Indol, oder durch Oxydation mit Amino-Oxydase (BLASCHKO, RICHTER und SCHLOSSMANN -104-). Die Oxydationsprodukte zeigen keine Adrenalinwirkung mehr (HARNISCH -5- und SCHMIDT -107-).

ADLER und URI (58) haben sich ebenfalls über die engen Beziehungen des NOVOCAINS zum Adrenalin bezüglich dessen Gefäß- und Allgemeinwirkungen Gedanken gemacht: "Das NOVOCAIN setzt an sich den Blutdruck herab, allerdings nur geringgradig. Es wirkt erweiternd auf die Gefäße, aller Wahrscheinlichkeit nach durch Lähmung der Nervi vasorum, und zwar der kon-

striktorischen Fasern Die Blutdruckwirkung hängt weitgehend davon ab, in welchem Zustand sich das autonome Nervensystem zur Zeit der NOVOCAIN-Wirkung befindet ⁷⁾.... Wird NOVOCAIN nach Adrenalin intravenös narkotisierten Tieren (Katzen) dargereicht, so bewirkt es keine Herabsetzung, sondern eine Erhöhung des Blutdruckes, die weitgehend der applizierten NOVOCAIN-Dosis proportional ist." Die Verfasser belegen diese Erscheinung mit dem Ausdruck "Imitationseffekt", weil "das NOVOCAIN in seiner Wirkung auf den Blutdruck das zuvor hierauf wirkende Pharmakon oder biologische Agens zu imitieren pflegt"; so soll es nach Applikation von Acetylcholin - "das heute neben dem Adrenalin als humoraler Mediator der Reizübertragung im vegetativen Nervensystem angesehen wird" - und nachfolgender NOVOCAIN-Anwendung zu einer nachträglichen weiteren Blutdrucksenkung kommen.

Es scheint uns jedoch hier, daß die Bezeichnung "Imitationseffekt" zu gewissen Irrtümern Anlaß geben kann, denn sie ist - vermutlich auch im Sinne von ADLER und URI - lediglich als phänomenologisches Charakteristikum geeignet, nicht aber als Erklärung für den Sachverhalt in seiner Ursächlichkeit. Diese besteht sicherlich darin, daß es im Falle der NOVOCAIN-Anwendung zu der besagten Sensibilisierung des Organismus gegen Adrenalin kommt, wodurch die noch nicht inaktivierten Adrenalinmengen - infolge Reizschwellererniedrigung - noch einmal wirksam werden können (beim Acetylcholin dagegen handelt es sich wahrscheinlich um eine einfache Wirkungsaddition zweier gleichgerichtet wirksamer Substanzen - BÜRGIsches Prinzip).

Selbstverständlich kann es nicht ausbleiben, daß sich diese beiden NOVOCAIN-Wirkungen -

(1) Förderung der Adrenalin-Resorption,
(2) Sensibilisierung des Organismus gegen Adrenalin -
auch klinisch bemerkbar machen. So werden sie auch für eine Reihe bestimmter Zwischenfälle bei der lokalen Anästhesie verantwortlich gemacht. Diese Tatsachen sind natürlich dafür geeignet, dem NOVOCAIN seine bisherige Monopolstellung auch auf dem Gebiete der Verträglichkeit streitig zu machen. Weil sich die Lidocaine gegenüber dem Adrenalin weitgehend indifferenter verhalten (WIEDLING -94-), so soll gerechtfertigt sein, daß wir diesen Fragenkomplex hier so eingehend anschneiden.

So pflegt man heute der - vor allem durch die Anwesenheit von NOVOCAIN gesteigerten - Adrenalinwirkung jene unangenehmen Sensationen bei der lokalen Anästhesie zur Last zu legen, die in der Praxis als Herzklopfen (Tachycardie und Blutdruckerhöhung), Übelkeit, Schweißausbrüche und gelegentlich

⁷⁾ WILDERSches Ausgangswertgesetz.

sogar als Ohnmachtsanfälle bekannt sind (HOLLER -50-). Besonders gefährdet für solche Zwischenfälle sind meist Patienten mit bereits bestehenden Allgemeinerkrankungen (MATHIS -91-), wie Herzschäden, Basedow, Coronarsklerose, Erschöpfungszuständen des Herzens bei Infektionskrankheiten, Diabetes, Bettlägerigkeit, Ängstlichkeit und sogenannte sympathisch stimulierte Patienten - wozu die meisten Großstadtbewohner zählen - (HARNISCH -49-).

Die Ursachen sind dabei wohl

die herzarbeitssteigernde Wirkung des Adrenalins bei Herzschäden, die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins bei Diabetes und die grundumsatzsteigernde Wirkung des Adrenalins bei Basedow. (HARNISCH -49-). SOEHRING (11) beobachtete als Ausgang solcher Zwischenfälle nach Injektion von NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemischen nicht selten schwer beeinflussbare Atem- und Kreislaufstörungen. So verwirft er die Infiltration vegetativer Ganglien oder die intravenöse Injektion von NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemischen als einen Kunstfehler.

HARNISCH und HATTEMER (78) suchen die Ursache der Ohnmachten nach lokaler Anästhesie mit NOVOCAIN und SUPRARENIN-Zusatz in einer paradoxen Blutdruckveränderung, die als gegenregulatorische Maßnahmen des Organismus auf die Adrenalineinwirkung aufzufassen ist. WICK (110) hat in diesem Zusammenhang im Carotis-Sinus-Gebiet Chemorezeptoren nachgewiesen. HERRMANN (111) und EWIG (112) halten dagegen auch psychische Insulte für eine mögliche Ursache dieser paradoxen Blutdruckveränderungen nach Lokalanästhesie. Schließlich wurden, allerdings als sehr seltener Zwischenfall, Schilddrüsenschwellungen beobachtet (LINK -113-, HATTEMER -114-).

Es ist seit dem Bekanntwerden dieser Zusammenhänge auf vielen verschiedenen Wegen versucht worden, diesem Problem wirkungsvoll zu begegnen. Man kann nicht bestreiten, daß darunter recht brauchbare Lösungen gefunden wurden; als vollauf begriedigend kann jedoch kaum einer dieser Wege bezeichnet werden. Wir können die Vorschläge wegen ihrer Vielfalt nicht alle besprechen. Es genüge hier, sie wenigstens andeutungsweise aufzuzeigen, sofern sie nicht für das Verständnis des zusätzlichen Vasokonstriktors LOVADIL zum Adrenalin im Anästhetikum GRAVOCAIN dienen können.

Eine verständliche Maßnahme zur Verminderung der Adrenalinnebenwirkungen ist selbstverständlich die Herabsetzung der Adrenalinkonzentration auf weniger schädliche Grade. Ein anderer Weg ist der Ersatz des Adrenalins durch adrenalinverwandte Stoffe wie NOR-Adrenalin, CORBASIL (HERRMANN -123-), SYMPATOL, ANÄMIN u. a. und andersgeartete Stoffe mit vasokonstriktorischer Wirkung, wie das Hypophysenhinterlappenhormon VASOPRESSIN (Einzelheiten

über die Vor- und Nachteile dieser Stoffe sind in der einschlägigen Literatur nachzulesen, u. a. bei HARNISCH (49), FRANK (17), GROSS (115). Alle diese Methoden haben sicherlich den Vorzug einer Verträglichkeitsbesserung der Lokalanästhetika, er wird jedoch in allen Fällen leider mit einer nicht ausreichenden Dauer der Anästhesie, einem schnelleren Verlust an Tiefe und einer zu geringen anämisierenden Wirkung erkaufte, die für diffizilere operative Eingriffe eine nur ungenügende Übersicht gewährleistet (GROSS -115-).

Es ist ferner versucht worden, durch besondere entgiftende Zusätze zu adrenalinhaltigen Anästhetika eine größere Allgemeinverträglichkeit zu erzielen, wie z. B. durch Hyaluronidase (SAUERWEIN -46-), isotonische Bienenhoniglösung (HARNISCH -48-), deren wirksames Prinzip wohl ihr Gehalt an Acetylcholinstoffen ist, und schließlich sogar durch Hypnotika, Spasmolytika und Analeptika (OELKERS -80- und ferner CURTZE; ZIPF und HOPPE, Zit. OELKERS -80-). Wie in den entsprechenden Arbeiten nachgelesen werden kann, sind jedoch auch diese Lösungen bestenfalls Teilerfolge.

Etwas besser dagegen sind die Erfolge der sogenannten "gekoppelten" oder zweizeitigen Anästhesie (MATHIS -91-). Sinn dieser Methode ist, durch eine Vorinjektion mit einer geringen Menge Anästhetikum - nach Möglichkeit mit Zusatz eines der verträglicheren Adrenalinverwandten - einen gewissen "Resorptionsblock" zu schaffen. Bei der endgültigen Anästhesie sind die Gefäße dann bereits in ausreichendem Maße kontrahiert, so daß es nicht mehr zur vollen Entfaltung der resorptiven Wirkung des NOVOCAINS auf das SUPRARENIN kommen kann (HARNISCH -5- und HEUSER -116-). Mit der "gekoppelten Anästhesie" lassen sich also die vorteilhaften Adrenalinwirkungen ausnutzen, obwohl die Nebenwirkungen umgangen werden (TRETTER -91- und HOLLER -50-).

In der letzten Zeit erfreut sich noch ein anderer Weg besonderer Wertschätzung, der auch bei der Entwicklung des GRAVOCAINS eingeschlagen wurde: dem Anästhetikum werden zwei Vasokonstringentien - von denen im allgemeinen das eine Adrenalin und das andere ein Adrenalinverwandter der NOR-Adrenalinreihe ist - in jeweils unterschwelliger Dosis zugesetzt, so daß es nicht mehr zu den unangenehmen Nebenwirkungen des Adrenalins auf den Kreislauf kommen kann. Ein Beispiel solcher Kombination zweier Vasokonstriktoren ist u. a. das XYLESTHESIN "S" (ESPE) und das etwas länger bekannte MUCAIN NEU (MERZ) mit dem Zusatz TRIVALOR (FRANK -17-). Auch hierbei handelt es sich nach Herstellerangaben um eine Kombination sogar dreier Komponenten in unterschwelligen Dosen, die einander nach dem BÜRGIschen Prinzip potenzieren:

- (1) "MERZ-ADRENALIN" (durch besondere Stabilisatoren abgesicherte und durch Begleitstoffe in der Wirkung gesteigerte Adrenalinlösung),
- (2) VASOPRESSIN (HHL-Hormon, länger dauernde Wirkung als alle anderen auf gleicher Ebene wirksamen Mittel),
- (3) EPHEDRIN (Adrenalinabkömmling mittlerer Wirkung).

Die Kombination der Vasokonstriktoren beim GRAVOCAIN besteht aus 1 : 80 000 (1.25 mg%) Adrenalin und 1 : 20 000 (5.0 mg%) LOVADIL, wobei, wie zu Anfang schon erwähnt, das LOVADIL ein Adrenalinabkömmling der NOR-Adrenalinreihe ist.

Die pharmakologischen und klinischen Erfahrungen mit diesem letztgenannten Verfahren sind noch nicht reichhaltig genug, um ein abschließendes Urteil darüber abgeben zu können. Mit dem GRAVOCAIN haben wir in dieser Hinsicht zwar eine gute Verträglichkeit beobachten können, wie sich im klinischen Teil der Arbeit noch zeigen wird; allerdings zeigt sich auch bei diesem Präparat, wie wir bei der Prüfung der anästhetischen Eigenschaften gesehen haben, eine nur geringe Anämie. Jedoch entfällt wenigstens beim GRAVOCAIN - genau wie bei seinen chemischen Verwandten infolge ihrer erwähnten hohen lokalanästhetischen Spezifität - der Nachteil einer ungenügenden Dauer und Tiefe der Anästhesie.

Fassen wir hier also noch einmal für das GRAVOCAIN die Ergebnisse des Versuches zur Erkennung seiner pharmakologischen und klinischen Eigenschaften - letztere hier schon einmal vorweggenommen - zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: in seiner angegebenen und gebräuchlichen Zusammensetzung als 2.5%iges Anästhetikum mit einer Kombination zweier Vasokonstriktoren in "jeweils unterschwelliger Dosis" ist das GRAVOCAIN bezüglich

- (1) seiner anästhetischen Eigenschaften (Latenz, Dauer, Ausbreitung und vor allem Tiefe) durchaus den modernen Präparaten gleichwertig an die Seite zu stellen,
- (2) seines anämisierenden Effektes nicht immer ausreichend;
- (3) seine absolute Toxizität bewegt sich im Rahmen der bereits erprobten Präparate neuerer Prägung und
- (4) seine klinische Verträglichkeit hat sich als ausgezeichnet erwiesen.

Stellen wir nun im Anschluß daran und im Hinblick auf den Wert der Kombination von Adrenalin und LOVADIL eine pharmakologische Betrachtung an, so

findet sich allerdings ein Widerspruch in der Ausnutzung eben dieser Kombination der beiden Vasokonstriktoren:

der Sinn der Kombination zweier Vasokonstriktoren in "unterschwelligem Dosis", die sich gemäß dem BÜRGIschen Prinzip in ihren Wirkungen unterstützen, weil sie den gleichen Angriffsmechanismus besitzen, ist ja wohl der, einerseits eine größere Verträglichkeit der gesamten Lösung zu bezwecken, was ja in der Bezeichnung "Unterschwelligkeit" zum Ausdruck kommt;

andererseits soll es aber trotz der Verringerung der schädlichen Adrenalin-konzentration nicht zu einer Einbuße an anämisierendem Effekt kommen.

(Der Begriff der "Unterschwelligkeit" des Adrenalins als einem in der Hauptsache allgemeinwirksamen und kreislaufaktiven und weniger lokal angreifenden Hormon ist übrigens bei einer Konzentration von 1 : 80000 kaum exakt haltbar, weil einmal die Reizschwelle dafür sicherlich bei den verschiedenen Erfolgsorganen unterschiedlich hoch ist und außerdem von der jeweiligen vegetativen Ausgangslage des Patienten abhängig sein dürfte, und weil andererseits die in den Kreislauf gelangende Adrenalinmenge wesentlich von den jeweiligen Resorptionsverhältnissen abhängt. Immerhin haben wir eine gute Kreislaufverträglichkeit des GRAVOCAINs beobachten können.)

Die berechnete Frage ist nun die: ist der Grund für diese bessere Verträglichkeit in der Herabsetzung der Adrenalin-konzentration auf diesen "unterschwelligem" Wert zu suchen, oder in der "entgiftenden" Wirkung des LOVADILs als zweitem Vasokonstriktor? Möglich ist beides. Dann erübrigt sich natürlich eine von beiden Maßnahmen. Da nun aber eine gute Anämie wesentlich von der Konzentration des Adrenalins als stärkstem Vasokonstringens abhängig ist, so wäre es doch besser, auf die Herabsetzung der Adrenalin-konzentration zu verzichten, wenn man dem zweiten Vasokonstriktor schon eine Verträglichkeitsbesserung des Gemisches zuschreiben will.

Mit der Frage der "Entgiftung" oder besser, der Wirkungsverminderung des Adrenalins durch eine chemisch verwandte Substanz haben sich bereits 1940 ORZECOWSKI, GRONEMEYER und MALORNY (117) in eingehenden Versuchen beschäftigt. Die drei Autoren konnten zeigen, daß adrenalinverwandte Substanzen, die an sich die gleiche sympathicomimetische Wirkung haben wie das Adrenalin selbst, wenn auch in weitaus schwächerem Maße, die Adrenalinwirkung vor allem auf den Kreislauf bedeutend abschwächen können, wenn sie nur in ausreichend hoher Dosis verabreicht werden. Diese pharmakologische

Wirkung, die als "Sympathikuslähmung" durch ein Sympathicomimetikum eigentlich ungewöhnlich erscheint, ist keineswegs eine "geheimnisvolle Veränderung der Funktion", sondern läßt sich bei genauerer Überlegung ziemlich gut erklären:

so kommt die Wirkung aller Sympathicomimetika nach Auffassung der drei genannten Autoren zunächst einmal zustande durch die übergeordnete Eigenschaft des Herantretens der wirksamen Substanzen an die spezifischen Strukturen der sogenannten sympathischen Endigungen. Das Zustandekommen feinerer Verschiedenheiten der Wirkung liegt an den weiteren individuellen Eigenschaften der einzelnen Substanzen, wie Wirkungspotential, Abbauempfindlichkeit, Haftfähigkeit an den spezifischen Grenzflächen oder der Affinität zum Orte des Angriffes:

Das Adrenalin ist bekanntlich das stärkstwirksame Sympathicomimetikum. In seiner Abbauempfindlichkeit ist es jedoch den NOR-Adrenalinstoffen unterlegen (HOLLER -40, 50-), die wesentlich beständiger sind. Bei genügend großer Konzentration dieser Stoffe muß es - im Sinne des Massenwirkungsgesetzes - außerdem zu einer substantiellen Blockade, d.h. - bildlich gesprochen -, zu einem maximalen Belegen der spezifischen Strukturen der sympathischen Endigungen durch diese (in kleinen Dosen und bei alleinigem Auftreten sympathikuserregenden) Stoffe kommen, derart, daß für das an diese spezifischen Strukturen herantretende Adrenalin gewissermaßen kein Platz mehr vorhanden ist.

Macht man sich nun die Überlegungen dieser Wissenschaftler für die Kombination zweier Vasokonstriktoren der beschriebenen Art zunutze, so läßt sich zunächst die Bestätigung ableiten, daß durch den Zusatz des LOVADILs zum Adrenalin eine Wirkungsminderung des Adrenalins erzielt wird. Es läßt sich ferner folgern, daß die Wirkungsminderung des Adrenalins umso größer sein wird, je höher die LOVADIL-Konzentration gewählt wird. Es wäre ein lohnendes Ziel, in gesonderten pharmakologischen Untersuchungen festzustellen, welche Grenzen diesen Folgerungen gesetzt sind, d.h. im einzelnen, inwieweit eventuell höhere peripher wünschenswerte Adrenalinmengen bei ihrer Resorption in den Kreislauf noch durch das LOVADIL "unschädlich" gemacht werden können, und ob sich ein optimales Mischungsverhältnis einstellen läßt, was einerseits zu einer guten Ausnutzung der anämisierenden Eigenschaften des Adrenalins, andererseits nicht zu einer allzu starken Vergrößerung der absoluten Toxizität des Gemisches führt.

Gewiß gibt es in der Zahnheilkunde Fälle, wo wir auf einen hohen Adrenalin-

gehalt verzichten müssen, besonders z. B. Vitalexstirpationen oder -amputationen der Pulpa, beim Beschleifen von Zähnen, wo wir eine reaktive Hyperämie nicht gebrauchen können. Bei größeren operativen Eingriffen jedoch ist ein hinreichender anämisierender Effekt unerlässlich für ein übersichtliches Arbeiten.

Problematisch ist allerdings auch wieder, daß die Wirkungsminderung des Adrenalins durch einen zweiten Vasokonstriktor nicht nur in bezug auf die Kreislaufwirkung gilt, sondern auch auf die Wirkung in der Peripherie, so daß von einer Wirkungsaddition "gemäß dem BÜRGischen Prinzip" auch an dieser örtlich begrenzten Stelle kaum gesprochen werden kann. Den Nachweis erbrachte die Prüfung der anämisierenden Eigenschaften der W 7021-haltigen und W 7021-freien W 8981-Prüfpräparate auf klinischem und des Handels-GRAVOCAINS auf pharmakologischem (Vergleich mit XYLOCAIN) und klinischem Wege.

Abschließende Betrachtungen

Es ist eine erfreuliche Tatsache, daß sich die Anästhetika vom Typ Lidocain, zu dem auch das GRAVOCAIN gehört, dem Adrenalin gegenüber indifferenter verhalten als die Procaine. Ihr resorptiver Einfluß auf dieses Hormon ist unbedeutend oder nicht vorhanden. WIEDLING (94) hat für das XYLOCAIN sogar eine adrenolytische Wirkung nachgewiesen (siehe auch GOLDBERG -8- und WIEDLING -9-). In tierexperimentellen Untersuchungen an männlichen weißen vagotomierten Kaninchen in Amytal-Narkose konnte WIEDLING beweisen, daß Procain-Adrenalin-Gemische zu einer größeren Blutdrucksteigerung führen als Gemische von XYLOCAIN und Adrenalin. Die Ergebnisse WIEDLINGs seien wegen ihrer überzeugenden Deutlichkeit hier wiedergegeben:

durchschnittliche Blutdruckzunahmen:

(1)	Adrenalin 10 gamma	29.7 mm
	Procain 10 mg + Adrenalin 10 gamma	46.8 mm
	XYLOCAIN 10 mg + Adrenalin 10 gamma	14.3 mm
(2)	Adrenalin 5 gamma	41.2 mm
	Procain 5 mg + Adrenalin 5 gamma	34.0 mm
	XYLOCAIN 5 mg + Adrenalin 5 gamma	33.0 mm
(3)	Procain 5 mg	11.3 mm
	XYLOCAIN 5 mg	0.0 mm

Die Versuche wurden durchgeführt durch Injektion der zu vergleichenden Lösungen in die V. jugularis und RR-Messung mit einem Hg-Manometer und Registrierung auf Kymographion in Verbindung mit der A. carotis.

Es ist nach WIEDLINGs Ansicht eine deutliche adrenalinpotenzierende Wirkung des Procains und eine adrenolytische Wirkung des XYLOCAINs zu erkennen. WIEDLING hat übrigens den gleichen Befund an nicht vagotomierten Kaninchen erhalten. Sicherlich als Folge dieses Verhaltens kann die Tatsache angesehen werden, daß das XYLOCAIN ungewöhnlich frei von klinischen Nebenerscheinungen ist. Hierzu kann die Statistik über ca. 60 000 Fälle bis 1954 verschiedener Forscher von SOUTHWORTH und DABBS (118) eingesehen werden und die Schrift von SCHROEDER (107) über 20 000 Extraktionen.

Um eventuelle Mißverständnisse zu umgehen, ist abschließend noch einiges über die Bedeutung der absoluten Toxizität zu sagen. Wir haben bei unserer Giftigkeitsprüfung festgestellt, daß GRAVOCAIN etwa doppelt so toxisch ist wie eine entsprechende NOVOCAIN-Lösung. An dieser Stelle befindet sich wohl der Ansatzpunkt für manche Warnungen vor dem Gebrauch von Lösungen, die für den Patienten weniger verträglich sein könnten, zumal ja bei dem auffallend wenig toxischen NOVOCAIN bereits unliebsame Zwischenfälle beobachtet worden sind. Stützt man sich dagegen auf die neueren Feststellungen, daß diese Zwischenfälle in erster Linie der resorptiven Wirkung des NOVOCAINs auf SUPRARENIN und auch dessen sensibilisierender Wirkung auf den Organismus gegen Adrenalin zuzuschreiben sind, so erscheint eine solche Warnung wohl etwas übervorsichtig; denn die Toxizitätswerte (DL 50) sind sicherlich in erster Linie als ein Maß der Vergiftung durch die Anwesenheit des Giftstoffes als solchem aufzufassen; sie sind nicht Ausdruck für die Wahrscheinlichkeit eventuell auftretender Kreislaufsensationen. Da der Grad der Intoxikation ja irgendwie proportional der verabreichten Giftdosis ist, so fragt es sich, wie man dann aber erklären will, daß beim NOVOCAIN gelegentlich solche beschriebenen "paradoxen Blutdruckveränderungen" auftreten, wo sich die verabreichte Menge Anästhetikum sehr sicher in den Grenzen der offiziell anerkannten therapeutischen Breite für dieses Präparat bewegte (z.B. bei Injektionen von 2 ml). Da - vor allem der freie Praktiker - stets mit recht geringen Mengen zu arbeiten gewohnt ist, so erscheint es uns weniger bedeutsam, daß ein neues Präparat eine etwas größere Toxizität hat als NOVOCAIN (HOLLER -50-), als vielmehr die Tatsache, daß es sich dem Adrenalin gegenüber weitaus indifferenter verhält, wie das bei den Lidocainen der Fall ist. Leider lassen sich Vergleiche auf der Grundlage von Statistiken, die solche Zwischenfälle aufgezeichnet enthalten, schlecht anstellen, weil

die neuen Präparate sämtlich noch keine genügend großen Beobachtungszeiten aufzuweisen haben. Darüber hinaus haben Statistiken natürlich immer ihre Nachteile, einmal weil eben nie alle bedeutsamen Fälle erfaßt werden können - sie werden ja nicht immer veröffentlicht -, zum anderen auch, weil die Zuverlässigkeit einer Statistik sehr von ihren Quellen abhängig ist - der Statistiker kann sich nachträglich kein objektives Bild mehr über den genauen Sachverhalt bekannt werdender Fälle machen.

In Zahnkliniken - bei größeren Eingriffen - oder in der allgemeinen Chirurgie ist die absolute Toxizität eines Lokalanästhetikums schon eher eine Größe, die genau beachtet werden sollte, denn hier werden häufig größere Mengen injiziert. Es entspricht ja den Vorschriften der Arzneibücher, daß die Maximaldosis eines toxischeren Präparates geringer sein wird als die eines weniger giftigen. Für den Praktiker aber besteht keine Veranlassung, bei der Injektion seiner gewohnten Mengen an einen Toxizitätsunterschied zweier Mittel Bedenken zu knüpfen, deren Giftigkeiten sich praktisch in der gleichen Größenordnung bewegen (Verhältnis weit unter einer 10er-Potenz!).

In diesem Zusammenhange möchten wir auch noch einmal den inzwischen geläufig gewordenen Begriff der sogenannten relativen Toxizität aufgreifen. HOLLER (35) definiert diesen Begriff unmißverständlich als das Verhältnis von absoluter Giftigkeit eines Präparates zu seiner Wirksamkeit (ein zum NOVOCAIN doppelt so absolut toxisches Mittel von vierfacher Wirksamkeit dieses Standards ist also nur halb so giftig); und HOLLER sieht sehr richtig in dem Vergleich der relativen Toxizität zum Standard, nicht aber der absoluten, die einzig exakte Beurteilungsmöglichkeit der Toxizität eines Lokalanästhetikums. Man brauchte also demnach zur Erzielung des gleichen therapeutischen Effektes vom XYLOCAIN wegen seiner stärkeren Wirksamkeit nur weniger als die Hälfte der üblichen NOVOCAIN-Menge (GOLDBERG -8-).

Eigentümlicherweise jedoch hat diese theoretische Überlegung HOLLERs zu Beanstandungen aus "praktischen Gründen" geführt. So hält HARNISCH (34) den Begriff der relativen Toxizität für ungeeignet, weil der Zahnarzt ja doch aus alter Gewohnheit stets 2 ml injiziert und nicht weniger; und FRANK (17) fundiert seine Ablehnung damit, daß es praktisch Unsinn sei, mit 0.6 bis 0.7 ml XYLOCAIN auszukommen, weil während des fortschreitenden Einstechens der Hohlneedle bereits Flüssigkeit abgegeben werden soll; am Applikationsort bliebe dann nichts mehr übrig. So unzweifelhaft FRANK natürlich mit dieser Behauptung recht hat, so muß dennoch klargestellt werden, daß sowohl FRANK als auch HARNISCH die Anwendung des Begriffes der relativen

Toxizität offensichtlich mißverstanden haben. Es liegt sicherlich weder im Sinne HOLLERS, noch muß aus dem Begriff der relativen Toxizität notwendigerweise gefolgert werden, daß zur Extraktion eines Zahnes bei Verwendung absolut toxischerer und gleichzeitig stärker wirksamer Präparate das Injektionsquantum auf Bruchteile des Ampulleninhaltes reduziert werden müsse. Mit einer Injektion von nur 2 ml sind wir ganz sicher weit genug entfernt von jenem Dosenbereich, in dem die Verträglichkeit fragwürdig wird - ganz gleich, ob nun ein Präparat doppelt so absolut toxisch ist wie ein anderes oder nicht. Seine eigentliche Bedeutung gewinnt der Begriff der relativen Toxizität erst in einem Anwendungsbereich, der bei größeren Anästhetikumsmengen liegt, wie sie für umfangreichere Eingriffe erforderlich sind, bei Mengen also, die sich der festgesetzten Maximaldosis nähern. Es entspricht vollkommen den Festsetzungen dieser Maximaldosen, daß eben für größere Eingriffe bei Verwendung absolut toxischerer Mittel nur geringere Mengen appliziert werden dürfen als bei Verwendung von Präparaten, die eine größere therapeutische Breite haben.

Der Begriff der relativen Toxizität bedeutet in diesem Zusammenhange folgendes: absolut toxischere Mittel mit bedeutend größerer Wirkungsintensität können bei den entsprechenden Eingriffen auf Grund der letztgenannten Eigenschaft in noch geringeren Mengen ohne Einbuße des therapeutischen Effektes appliziert werden, als dies die Dosierungsvorschriften verlangen. Auf diese Weise werden weit kleinere Giftwirkungen erzielt als mit dem absolut weniger toxischen Mittel.

Aus der Vorteilhaftigkeit der modernen Anästhetika vom Lidocaintyp, bezüglich ihrer besseren anästhetischen Eigenschaften (Latenz, Tiefe, Ausbreitung) und ihrer nachgewiesenen guten Verträglichkeit folgert STÜBEN (21): "Es bleibt abzuwarten, ob das Procain seine beherrschende Stellung, die es seit nahezu 50 Jahren auf dem Gebiete der Infiltrationsanästhesie besitzt, auch in Zukunft behaupten wird"; und MARTIN und SCHLADEN (26) halten die Nirvanintyp-Präparate für geeignet, dem NOVOCAIN diese dominierende Stellung streitig zu machen.

Es ist nicht das Ziel wissenschaftlicher Veröffentlichungen, aus Erwägungen merkantiler Art irgendwelchen Mitteln Vorschub zu leisten; aber es ist in Anbetracht der dringenden Notwendigkeit, die noch vorhandenen Mängel unserer lokalen Anästhesie zu beheben, auch erforderlich, erkennbare Verbesserungen zu fördern im Sinne eines verantwortungsbewußten Dienstes an unseren Patienten.

Der Grad der Giftigkeit eines Präparates ist ausschlaggebend für die Festsetzung

seiner Dosierungsbegrenzung. Es ist versucht worden, in dieser Hinsicht Schlüsse aus Toxizitätsprüfungen an Tieren auf die Verhältnisse beim Menschen zu ziehen, wofür HARNISCH (34) ein Beispiel bringt. Die Berechnung einer DL 50 für den Menschen aus der mittleren letalen Dosis für weiße Mäuse (0.8 g/kg bei s. c. -Injektion) wird vorgenommen nach der sogenannten RUBNERSchen Oberflächenregel (79), die wenigstens größenordnungsmäßige Resultate liefern soll. Auf diese Weise erhielt HARNISCH (34) eine DL 50 für den Menschen von 0.03 g/kg, was bei einem Menschen von 70 kg Gewicht gerade 2.1 g NOVOCAIN wären. (Diese Zahl entspricht zwar der allgemeinen Dosierungsrichtlinie für NOVOCAIN mit SUPRARENIN, nur mit dem Unterschied, daß die Angabe einer Maximaldosis die außerdem mit zusätzlicher Sicherheit versehene obere Begrenzung der therapeutischen Breite darstellen soll, während die von HARNISCH gefundene Zahl eine DL 50 ist.) Ein solcher direkter Weg zur Bestimmung von Dosierungsrichtlinien stellt natürlich bestenfalls eine Faustregel dar, was auch HARNISCH (34) zum Ausdruck bringt, wenn er diese Methode nur bei großer Vorsicht für zulässig hält. Schließlich sind die Unterschiede von Resorption, Entgiftung etc. zwischen Mensch und vor allem kleinen Tieren zu groß für ein derartiges Verfahren. Die Ermittlung der Maximaldosen nimmt man auf dem Wege über den Standardvergleich vor.

Dosierungsrichtlinien

Für das NOVOCAIN als dem ältesten unter den heute gebräuchlichen Lokalanästhetika liegen verständlicherweise die meisten Dosierungsvorschriften vor. Allerdings sind diese Angaben teilweise stark abweichend voneinander. HOLLER (35) hat einige dieser Angaben zusammengetragen. So finden sich als zulässige Maximalmengen für handelsübliches Procain bei

AXHAUSEN	2.0
KAPPIS	3.3
FELDWEG	4.0
PORT-EULER	2.0 - 3.0
PHARMACOPOEIA HELVETICA	EMD: 0.2 (= 10 ml 2%iger Lösung)
	TMD: 0.6

STÜBEN (71) zitiert ebenfalls als gewohnheitsmäßige Angabe der Dosierung für Anästhetika im zahnärztlichen Gebrauch 40 ml 2%iger (100 ml 1%iger und 250 ml 0.5%iger) NOVOCAIN-Lösung mit entsprechendem SUPRARENIN-Zusatz als ohne Schaden verträglich bei interstitiellen Einspritzungen. Nach KIRSCHNER (119) handelt es sich bei diesen Gaben um maximale Einzeldosen.

MØLLER (73) empfiehlt, nie mehr als die Hälfte der angegebenen Maximaldosen zu injizieren. REBEL (120) setzt die Maximaldosis des NOVOCAINs zu 0.2 (= 10 ml 2%iger Lösung) fest (Angabe aus dem Jahre 1948). Das deckt sich sowohl mit der Angabe der PHARMACOPŒIA HELVETICA (0.2) als auch mit den Erfahrungen STÜBENS (71), der ja nach Alter, Geschlecht und Konstitution der Patienten pro Sitzung höchstens 12 bis 15 ml 2%iger Lösung (NOVOCAIN-SUPRARENIN-Gemisch) für zulässig hält. Analog ist auch die Festlegung von HARNISCH (34) zu MD = 0.4 (20 ml einer 2%igen Lösung), die er in der ambulanten zahnärztlichen Praxis wegen der Nachbarschaft zahlreicher reflexogener Zonen im Kopfgebiet und wegen der guten Durchblutung für die größte therapeutische Dosis hält (Angabe von 1952). Normalerweise jedoch sollen nach HARNISCH (121) bei ambulanter Behandlung in einer Sitzung höchstens 12 ml 2%iger Lösung injiziert werden. (Angabe von 1953).

Die aufgezählten Angaben spiegeln teilweise noch in ihrer Gegensätzlichkeit das weiter oben besprochene Problem der tatsächlichen Verträglichkeit des NOVOCAINs bei Anwesenheit von SUPRARENIN wider; die Angaben aus den letzten Jahren setzen sich dagegen deutlich von zu hoch gegriffenen Werten ab und liegen ziemlich übereinstimmend in der Gegend der offiziellen Angabe der PHARMACOPŒIA HELVETICA mit EMD = 0.2. Das sind also 10 ml einer 2%igen Lösung für NOVOCAIN. Dieser Wert ist relativ niedrig und gewiß mit einer sehr hohen Sicherheit versehen, was teilweise schon daraus hervorgeht, daß gelegentlich weit größere Mengen injiziert worden sind und sicherlich noch injiziert werden, ohne daß Schädigungen hervorgerufen wurden.

Für das XYLOCAIN "SPEZIAL" mit dem etwas größeren EPINEPHRIN-Zusatz von 1 : 50 000 (2 mg%) empfiehlt HARNISCH (34), in einer Sitzung nicht mehr als 2 bis 4 ml zu verabreichen, während sich bei FRANK (17) als Lidocain-Maximaldosis 0.5 findet (d. s. 25 ml einer 2%igen Lösung). Denkt man daran, daß diese Angabe wegen des absoluten Toxizitätsverhältnisses (Verhältnis der absoluten Toxizitäten) zwischen XYLOCAIN und NOVOCAIN von etwa 2 : 1 einer in bezug auf Giftigkeit äquivalenten NOVOCAIN-Menge von etwa 50 ml 2%iger Lösung entspricht, so wäre es vielleicht empfehlenswert, die Lidocain-Maximaldosis etwas niedriger anzusetzen.

Für GRAVOCAIN in seiner handelsüblichen Lösung von 2.5% mit 1.25 mg% Adrenalin und 5.0 mg% LOVADIL halten wir entsprechend unseren Ergebnissen der Toxizitätsprüfung eine Maximaldosis von 15 bis 20 ml (= EMD = 0.4 bis 0.5) für angezeigt. Wie wir im folgenden klinischen Teil dieser Arbeit sehen werden, hat sich in ambulanter Behandlung in einer Sitzung je nach Größe des Operationsobjektes infolge der großen lokalanästhetischen Spezifität des GRAVOCAINs eine Menge von 2 bis maximal 6 ml als vollkommen ausreichend erwiesen.

III. Teil

DIE KLINISCHEN EIGENSCHAFTEN DES GRAVOCAINS

Allgemeines

Die klinische Prüfung des GRAVOCAINS wurde von uns an einem gemischten Krankengut von etwas mehr als 850 registrierten Patienten vorgenommen. In dieser Zahl sind zusammengefaßt:

583 glatte Extraktionen von Zähnen,

190 kieferchirurgische Eingriffe, die auch in der größeren ambulanten Allgemeinpraxis vorgenommen werden können (wie Aufklappungen zur Entfernung von Wurzelresten, Ausräumung ostitischer Herde, Kieferhöhlenspülungen, Ausmeißelungen impakterter Weisheitszähne, Entfernung verlagter und totalretinierter Eckzähne, Vorhofs- und Alveolarkammplastiken, Apektomien, Abszeßeröffnungen, kleinere Sequestrotomien und Zystenoperationen),

114 vorbereitende prothetische und pulpenchirurgische Maßnahmen.

Zur Applikation gelangten zunächst in einer kleineren Zahl von Fällen in relativ gleichmäßiger Aufteilung die vier Prüflösungen:

W 8981, 1.28% + 1 : 50 000 Adrenalin,

W 8981, 1.28% + 1 : 50 000 Adrenalin + 1 : 10 000 W 7021,

W 8981, 2.56% + 1 : 80 000 Adrenalin,

W 8981, 2.56% + 1 : 80 000 Adrenalin + 1 : 20 000 W 7021;

ferner in etwa 80% aller Fälle das Original-GRAVOCAIN in der angegebenen Zusammensetzung von 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LO-VADIL.

Bei der klinischen Beobachtung der Verhaltensweise des GRAVOCAINS erwies es sich als zweckmäßig, folgende Daten im Untersuchungsprotokoll festzuhalten:

- (1) Alter und Geschlecht des Patienten (evtl. auch Beruf),
- (2) bestehende Allgemeinerkrankungen (soweit sie dem Patienten bekannt waren oder sich leicht diagnostizieren ließen),
- (3) spezielle Diagnose,
- (4) Art der Anästhesie (Leitungsanästhesie oder terminale Infiltration),
- (5) Art der applizierten Lösung,
- (6) Injektionsquantum (ml),

- (7) Latenzzeit (min - als Zeitdifferenz von Wirkunseintritt und Injektion),
- (8) Zeitablauf bis zum Beginn des Eingriffes (vom Zeitpunkt der Injektion an gerechnet),
- (9) Dauer des Eingriffes,
- (10) Wirkungsende der Anästhesie (nach Auskunft des Patienten bei der regelmäßigen Nachkontrolle),
- (11) Anästhesiewirkungen vor und während des Eingriffes (Injektionsempfindung, Auftreten des Symptoms der "steifen Unterlippe" bei Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae, Anästhesietiefe, Dauer der schmerzfreien Operationszeit, Grad der Blutleere im Operationsfeld),
- (12) Spätwirkungen (Reizerscheinungen am Applikationsort, Einblutung in die leere Alveole, Wundheilung bzgl. Infektion der Alveole, Nachblutung, Nachschmerzen),
- (13) allgemeine Wirkungen (Verhalten des Kreislaufes, Allgemeinbefinden des Patienten, allergische Erscheinungen),
- (14) Besonderheiten (erforderliche Nachinjektion mit Daten u. a.).

Zu Beginn der klinischen Prüfungen versuchten wir, durch Messungen des systolischen Blutdruckes nach RIVA-ROCCI unmittelbar vor und nach der Injektion ein objektiveres Bild von der Kreislaufreaktion auf GRAVOCAIN zu gewinnen. Die Methode hat sich jedoch nicht bewährt, was sich aus den recht widersprechenden Ergebnissen der 66 vorgenommenen Versuche schließen läßt. Bei 21 von diesen 66 Patienten zeigte sich nach der Injektion ein geringfügig höherer Blutdruck (Zunahme knapp über 10 mm Hg), bei 27 Patienten ließ sich ein Anstieg des Blutdruckes, der wenigstens außerhalb der Meßfehlergrenze von + 5 mm lag, nicht feststellen, die restlichen 18 Patienten wiesen nach der Injektion sogar eine mäßige Blutdrucksenkung (von wenig über 10 mm) auf.

Abgesehen von diesen abweichenden Ergebnissen besitzt wahrscheinlich das angewandte Verfahren keinen wissenschaftlichen Wert; denn

- (1) der Zeitpunkt eventueller Blutdruckveränderungen ist, sofern diese überhaupt nach der einen oder anderen Seite ein Maximum besitzen, selten exakt durch eine einmalige Messung zu treffen;
- (2) das Meßgerät von RIVA-ROCCI ist nicht geeignet, den Verlauf solcher Blutdruckveränderungen aufzuzeichnen. Hier wäre vielleicht die Apparatur von Prof. WAGNER-München zur unblutigen Blutdruckschreibung am Menschen empfehlenswerter; jedoch könnte auch gerade dieser größere Aufwand von Registriergeräten durch Beunruhigung des Patienten die Ergebnisse verfälschen;

- (3) der Einfluß der psychischen Verfassung des Patienten ist zu groß (trotz der Aufklärung des Patienten über den rein wissenschaftlichen Wert der Messung glauben die meisten, in einer besonders "ernsten" Gefährdung zu sein, die eine solche Maßnahme erforderlich macht).

HARNISCH (49) hat versucht, die psychischen Momente bei der Erfassung der Kreislaufwirkungen bei der Injektion von Anästhetikum durch einen kleinen Kunstgriff auszuschalten; er verfährt dabei folgendermaßen:

- (1) Puls zählen,
- (2) Vorinjektion von 1/2 ml 1%iger Lösung (zur Vermeidung des psychischen Faktors durch das Injektionstrauma),
- (3) nach drei Minuten wiederholte Pulszählung,
- (4) örtliche Betäubung,
- (5) nach drei Minuten Pulskontrolle und dgl. nach 10 Minuten.

HARNISCH fand auf diesem Wege einen Frequenzanstieg nach der Vorinjektion als Ausdruck der psychischen Wirkung. Da er mit NOR-Adrenalin als Vasokonstriktor arbeitete, erhielt er nach der örtlichen Betäubung eine reflektorische Bradycardie. Übrigens hat auch HERRMANN (123) 1933 bereits ähnliche Versuche unternommen.

Die anästhetischen Eigenschaften

In seinen anästhetischen Qualitäten hat sich bei der klinischen Beobachtung das GRAVOCAIN (wie auch die 2,56%igen W 8981-Prüfpräparate) als beachtlich überlegen gegenüber dem in unserer Klinik sonst angewandten NOVOCAIN erwiesen.

Am meisten überzeugte zunächst der verblüffend rasche Wirkungseintritt, der (sowohl für GRAVOCAIN als auch für alle 4 Prüflösungen) eine Latenz von nur durchschnittlich 1.0 bis 2.0 Minuten besaß, soweit es sich um terminale Infiltration handelte. Bei Leitungsblockaden liegt die Latenzzeit durchschnittlich bei 2 Minuten, jedoch verständlicherweise mit etwas größerer Streuung (Technik der Injektion, anatomisch individuelle Verhältnisse). Nie jedoch liegt sie über vier Minuten, was auf eine beachtliche Penetrationsfähigkeit im Gewebe hindeutet. Da das Wirkungsmaximum stets nach höchstens 2 bis 3 weiteren Minuten erreicht ist, kann mit dem Eingriff im allgemeinen schon vor Ablauf von 5 Minuten begonnen werden. Dieser Vorzug ist für den vielbeschäftigten Praktiker äußerst angenehm, einmal hinsichtlich der Zeitersparnis, zum anderen aber auch hinsichtlich der Verkürzung der psychisch belastenden

Wartezeit für den Patienten. Es ist außerdem nicht mehr erforderlich, den Patienten bis zum Wirkungseintritt ins Wartezimmer zurückzuschicken und ihn damit der eigenen Beobachtung zu entziehen, während das Anästhetikum wirksam wird. Leider wird das manchmal gemacht. Im allgemeinen ist die Anästhesie schon tief genug, bevor nach der vorgenommenen Injektion alle nötigen Instrumente bereitliegen.

Die Anästhesietiefe, die wir mit GRAVOCAIN (und den 2.56%igen W 8981-Lösungen) erzielen konnten, war ebenfalls der des NOVOCAINs auffallend überlegen. Sie erwies sich als vollkommen ausreichend bei allen durchgeführten Eingriffen, was besonders angenehm empfunden wird bei solchen Manipulationen, die wegen ihrer besonderen Schmerzhaftigkeit gefürchtet sind und bei denen oft mit NOVOCAIN keine völlige Beseitigung des sogenannten Restschmerzes erzielt werden kann. Das ist z.B. der Fall beim Beschleifen von vitalen Zähnen zu prothetischen Zwecken, Kavitätenpräparation bei Caries profunda, Vitalexstirpationen der Pulpa, bei der Extraktion stark klopfempfindlicher Zähne und beim Ausräumen akut entzündlicher Granulationen. Überdies läßt sich beim GRAVOCAIN eine ausreichende Anästhesietiefe bereits mit verhältnismäßig kleinen Mengen erreichen. So genügen bei leichten Fällen für die Extraktion oberer Zähne und unterer Schneidezähne bereits 1.0 ml vollauf zur Erzeugung einer tiefen Anästhesie. Dadurch ist natürlich das GRAVOCAIN zugleich sparsam im Verbrauch. Dem Ausreichen so geringer Mengen kommt übrigens der Umstand sehr zustatten, daß GRAVOCAIN auch als Flaschenlösung erhältlich ist, so daß man jeweils beliebige Mengen entnehmen kann und nicht jedesmal eine ganze Ampulle opfern muß. Für die Extraktion von Molaren im Unterkiefer reichte im allgemeinen der Inhalt einer Ampulle (1.8 ml) vollkommen aus (Leitungsanästhesie einschließlich lokales Depot zur Ausschaltung des buccalen Innervierungsanteiles). Lediglich in solchen Fällen, bei denen in entzündetes Gewebe injiziert werden mußte, war es zur Erzielung der nötigen Schmerzfreiheit erforderlich, etwas mehr zu injizieren, um den rascheren Abtransport des Anästhetikums und die gesteigerte Sensibilität der Nervenendigungen auszugleichen.

Da die Bestimmung der Anästhesiedauer sehr wesentlich von der subjektiven Urteilskraft des befragten Patienten abhängig ist, deshalb divergieren auch die angegebenen Zeiten bedeutend. So wurde sie zwischen 1 bis 4 Stunden angegeben, allerdings mit einem Mittel über alle Befragungen von etwa 2 bis 2 1/2 Stunden. In dieser Gegend lag auch die Mehrzahl der Auskünfte.

Die eigentliche Wirkungsdauer, sofern man darunter die schmerzfreie Arbeitszeit verstehen will, ist erheblich schwieriger festzulegen, weil sie sich

mit der Art des Eingriffes nicht unwesentlich ändert. Bei blutigen Eingriffen, vor allem bei solchen mit größerem Blutverlust, ist das Tiefendefizit größer und die schmerzfreie Arbeitszeit schmaler, weil es durch das austretende Blut schneller zu einer Substanzeinbuße an Anästhetikum kommt. Immerhin konnten wir beobachten, daß eine 3/4 Stunde bei guter Schmerzfreiheit gearbeitet werden kann, wenn zu Anfang das Injektionsquantum richtig veranschlagt wurde. Da in diesem Zeitraum fast alle mittelschweren Eingriffe beendet sind, brauchten wir nur in sehr seltenen Fällen GRAVOCAIN nachzuinjizieren, ein Umstand, der bei Applikation von NOVOCAIN nicht immer gegeben ist. Ein guter Wertmesser für die eigentliche Wirkungsdauer ist das Beschleifen von Zähnen unter Anästhesie. Beim GRAVOCAIN haben wir selbst bei maximalen Arbeitszeiten von 45 Minuten keine Wirkungsminde- rung bemerken können. Eine übermäßige Anästhesiedauer ist ohnehin nicht wünschenswert, da sonst das Gewebe zu lange unphysiologischen Verhältnissen ausgesetzt ist.

Bei der Beobachtung der weiteren Anästhesiewirkungen vor und während des Eingriffes ließ sich noch folgendes feststellen:

Die Patienten gaben relativ übereinstimmend einen gewissen Injektionsschmerz an. Diese etwas unangenehme Nebenerscheinung konnten wir jedoch durch eine kleine Hilfsmaßnahme leicht umgehen: vor der eigentlichen örtlichen Betäubung werden langsam wenige Tropfen Anästhetikum in das Gewebe der vorgesehenen Applikationsstelle abgegeben. Das Erdulden des Injektionsinsultes ist dadurch für den Patienten auf ein Mindestmaß beschränkt, denn bei der eigentlichen Injektion nach einer halben Minute ist die Einstichstelle schon ausreichend anästhetisch, so daß das Anfluten der Lösung nun nicht mehr als Brennen empfunden wird. (Bei der Leitungsanästhesie ist ein solches Verfahren zwar nicht möglich, jedoch wurde hier ohnehin seltener ein Brennschmerz angegeben, wohl infolge der Innervationsverhältnisse in dem lockeren Interstitialgewebe in der Umgebung des Ramus ascendens.) Das Verfahren dieser Hilfsmaßnahme ist überdies auch im Sinne der Kreislaufschonung eher wünschenswert (zweizeitige Anästhesie).

Der Grad der Blutleere erwies sich trotz der pharmakologisch nachgewiesenen geringen anämisierenden Aktivität des GRAVOCAINs (gegenüber XYLOCAIN) in Fällen einfacher Extraktionen als hinreichend. Bei größeren Eingriffen, vor allem bei solchen, bei denen eine größere Wundfläche unvermeidbar ist, war die Übersicht gelegentlich infolge einer etwas zu geringen Anämie gestört.

Die örtliche und allgemeine Verträglichkeit

Besonderes Augenmerk haben wir auch den sogenannten Spätwirkungen gewidmet. Wir haben beim GRAVOCAIN solche Effekte, wie sie gelegentlich bei anderen Anästhetika beschrieben worden sind, nicht beobachten können, also lokale Reizerscheinungen an der Applikationsstelle des Anästhetikums, vor allem an der straffen palatinalen Schleimhaut (Nekrosen), Kieferklemmen oder Nachschmerzen als direkte Folge der Injektion (im allgemeinen kommen diese beiden Phänomene sowieso eher durch mangelhafte Injektionstechnik zustande - Depot im M. pterygoides lat. !), ferner trockene Alveolen (dry socket) mit ihren Neigungen zu Infektion und Nachschmerzen. Nach GRAVOCAIN-Applikation kam es stets zur Ausbildung eines guten Blutcoagulums. Nachblutungen haben wir insgesamt nur bei sechs Fällen gesehen. Diese geringe Zahl ist sicherlich eine Folge des vorteilhaften Fehlens einer reaktiven Hyperämie beim GRAVOCAIN. Zudem gaben diese Patienten an, zu Blutungen überhaupt zu neigen. Das Fehlen der reaktiven Hyperämie hat sich auch bei pulpenchirurgischen Maßnahmen und beim Beschleifen der Zähne bewährt, wo wir keine Komplikationen gesehen haben.

Das beste Kriterium für die klinische Verträglichkeit eines Anästhetikums ist der Erfolg seiner Anwendung an Patienten mit bestehenden Allgemeinerkrankungen. Wir hatten die Gelegenheit, das GRAVOCAIN bei einigen Patienten zu erproben, die wegen ihres Gesundheitszustandes besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lokalanästhesie geraten erscheinen ließen (3 Patienten mit schweren Myocardschäden, einen Kranken mit Angina pectoris, einen Epileptiker, eine Diabetikerin in Insulinbehandlung, mehrere eindeutig vegetativ labile Patienten mit vorgegebener Neigung zu Ohnmachtsanfällen und drei gravide Frauen, bei denen aus dringenden Gründen trotz fortgeschrittener Schwangerschaft extrahiert werden mußte). Unter Einhaltung der Kautelen, wie sie auch bei der Anwendung anderer Präparate geübt werden (Flachlegen des Patienten, zweizeitiges Injizieren), haben wir keine unliebsamen Zwischenfälle erlebt. Teilweise ist dies sicherlich auch als Erfolg der psychischen Führung des Patienten zu buchen, der das Gefühl haben soll, daß man ihm besondere Umsicht angedeihen läßt. Bei den vorliegenden Fällen konnten wir trotz Flachlegens bei der Injektion zwei kurze Ohnmachten beobachten, und zwar bei zwei Patientinnen in reduziertem Kräftezustand, die bereits mit einer intensiven psychischen Aversion gegen die notwendige Behandlung (Extraktion beherdeter, stark klopfempfindlicher Zähne) in die Klinik kamen. Die Ohnmachten traten allerdings erst unmittelbar vor dem Eingriff ein, also

zu einem Zeitpunkt, in dem die kritische Zeit für eine spontane Reaktion des Kreislaufes bereits verstrichen sein dürfte. Auch in allen übrigen Fällen konnten wir bezüglich der Kreislaufverträglichkeit des GRAVOCAINs ziemlich uneingeschränkt nur Gutes beobachten.

Ein ausgesprochenes Versagen des GRAVOCAINs im Sinne einer Wirkungslosigkeit haben wir nicht gesehen. Ein solches Versagen gibt es in objektiver Hinsicht für kein Anästhetikum, obwohl das gelegentlich von manchen Patienten behauptet wird. In diesen Fällen handelt es sich um eine mangelhafte Injektionstechnik oder um eine Wirkungseinbuße bei Injektion in stark entzündetes Gewebe, gelegentlich auch um psychisch labile Patienten mit starker Einbildungskraft.

Allergische Unverträglichkeitsreaktionen werden durch GRAVOCAIN auch nach wiederholter Anwendung am nächsten Tage nicht hervorgerufen, sofern das Beobachtungsgut unserer Kranken eine solche Aussage erlaubt.

Die Prüfung der W 8981-Präparate im klinischen Gebrauch zeigte, sofern es sich um die 2,56%igen Lösungen handelte, keine Abweichung vom Handels-GRAVOCAIN. Die 1,28%igen Lösungen haben uns zwar gelegentlich durch beachtliche Ergebnisse überrascht, jedoch müssen wir sie bei schwierigeren Eingriffen wegen ihrer mangelnden Gewähr einer genügenden Sicherheit für eine wünschenswerte tiefe und dauerhafte Anästhesie ablehnen. Einen Unterschied in der klinischen Wirksamkeit haben wir zwischen den W 7021-haltigen und W 7021-freien Prüfpräparaten nicht eruieren können, weder in bezug auf die Anämie noch bezüglich ihrer allgemeinen Verträglichkeit.

Wirtschaftlichkeit

Infolge seines sparsamen Verbrauches ist GRAVOCAIN sehr wirtschaftlich, was noch unterstützt wird durch den Umstand, daß es über eine relativ lange Zeit haltbar ist (wir haben zuletzt - 1958 - einige seit Mitte 1955 gelagerte Prüfampullen der 2,56%igen Lösung injiziert und dabei keinen Wirkungsverlust feststellen können. Farbliche Änderungen, die auf eine Zersetzung schließen ließen, wiesen die Lösungen nicht auf). Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß die Flaschenlösungen besonderer Aufmerksamkeit bei der Entnahme hinsichtlich der Sterilität bedürfen. Bei vorsichtigem Durchstoßen des Gummipfropfens wird die Kanülenbeanspruchung (Bruchgefahr) kaum heraufgesetzt.

ZUSAMMENFASSUNG

GRAVOCAIN von BAYER-Leverkusen ist in seiner handelsüblichen Konzentration von 2,5% mit den Zusätzen von 1,25 mg% Adrenalin und 5,0 mg% LOVADIL als zweitem Vasokonstriktor ein neues Mittel zur örtlichen Betäubung. Es übertrifft die herkömmlichen Procainderivate in den wesentlichen und für ein Lokalanästhetikum charakteristischen Eigenschaften. GRAVOCAIN ist chemisch ein Abkömmling des Nirvanins und besitzt große Ähnlichkeit mit dem schwedischen Präparat XYLOCAIN.

GRAVOCAIN wurde in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den bekannten Präparaten NOVOCAIN und XYLOCAIN auf seine anästhetischen Eigenschaften und auf seine lokale und allgemeine Verträglichkeit hin untersucht, unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung der Kombination seiner beiden gefäßverengenden Stoffe.

Während der erste Teil der Arbeit einen Überblick gibt über die chemischen und physikalischen Eigenschaften des untersuchten Stoffes - soweit diese der Verfasserin bekannt waren - und über die chemischen Zusammenhänge zu bereits gebräuchlichen Präparaten, so beschäftigt sich der zweite Teil ausschließlich mit der Prüfung der wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften des GRAVOCAINS.

Die Prüfung der anästhetischen Wirksamkeit erstreckte sich auf die speziellen Eigenschaften Anästhesietiefe, Anästhesielatenz, -dauer und -ausdehnung und auf die Dauer und Ausdehnung von Anästhesie und Anämie.

Zur Ermittlung der Anästhesietiefe wurde die Bestimmung der "eben noch wirksamen Grenzkonzentration" herangezogen. Der Quaddeltest am menschlichen Unterarm ergab bei drei Probanden eine eben noch wirksame Grenzkonzentration von 0,0025%. Mit GRAVOCAIN läßt sich demzufolge eine etwa doppelt so große Anästhesietiefe erreichen wie mit dem handelsüblichen 2%igen NOVOCAIN mit 5 mg% SUPRARENIN.

Zur Feststellung von Anästhesielatenz, -dauer und -ausdehnung dienten zwei verschiedene Versuche:

- (1) Injektion der Prüflösung an der spina mentalis ergab bei 10 Probanden einen sofortigen Eintritt der Anästhesie. Sie erstreckte sich von $\sqrt{2}$ bis $\sqrt{2}$ und dauerte im Mittel 30 Minuten bei Verwendung von 0,5 ml pro Injektion. In diesen Eigenschaften ist GRAVOCAIN mit XYLOCAIN äquivalent und übertrifft wie dieses das NOVOCAIN.

- (2) In einem etwas modifizierten Quaddeltest zeigte sich im Mittel bei insgesamt 5 Probanden bei GRAVOCAIN (wie auch bei XYLOCAIN) eine gleiche Dauer von Anästhesie und Anämie (390 Min.). Die Anästhesiedauer übertrifft die des NOVOCAINS um etwa 2 Stunden. Nur die Dauer der Anämie ist beim NOVOCAIN mit 450 Min. unübertroffen (Folge des relativ hohen SUPRARENINGehaltes von 5 mg%). Eine reaktive Hyperämie war bei GRAVOCAIN nicht zu beobachten. Die maximale Ausdehnung der Anästhesie lag bei allen drei untersuchten Präparaten bei 7 cm². Sie wurde von der Ausdehnung der Anämie stets übertroffen, besonders bei NOVOCAIN.

Die Verträglichkeitsuntersuchungen des GRAVOCAINS sind in die Beobachtung der örtlichen Verträglichkeit und in die Bestimmung der Toxizität unterteilt. Zur vergleichenden Beurteilung der Injektionsempfindung wurde GRAVOCAIN und mehrere gebräuchliche Anästhetika im Selbstversuch intracutan injiziert und außerdem elektrometrisch der pH-Wert der Lösungen gemessen. Von den untersuchten Lösungen zeigte nur GRAVOCAIN einen Injektionsbrennschmerz. Entgegen anderslautenden Untersuchungsergebnissen der einschlägigen Literatur konnte eine Abhängigkeit der Injektionsempfindung vom pH-Wert nicht beobachtet werden.

Zur Erkennung eventueller Nacherscheinungen der örtlichen Unverträglichkeit wurden bei 10 Probanden aufsteigende Dosen von GRAVOCAIN (bis zu 1.0 ml an einer Stelle) in die Schleimhaut des harten Gaumens injiziert. Gaumendachnekrosen traten nicht auf. Alle Injektionsstellen heilten schnell und gut ab.

Die Prüfung der akuten Toxizität des GRAVOCAINS wurde nach der statistischen Rechenmethode von BEHRENS (an einer Zahl von 90 weißen Mäusen im Hauptversuch) vorgenommen. Die DL 50 lag bei 0.30 mg/kg Maus für die 2.5%ige Handelslösung. Nach der gleichen Methode wurden die mittleren letalen Dosen für 2%iges handelsübliches XYLOCAIN (0.26 mg/kg) und für selbstbereitetes 2.5%iges NOVOCAIN + 1.25 mg% SUPRARENIN (0.70 mg/kg) ermittelt; ferner noch für vier BAYER-Versuchslösungen, die als Entwicklungsstufen dem GRAVOCAIN vorausgingen. Es standen zur Toxizitätsprüfung insgesamt etwa 500 weiße Mäuse zur Verfügung.

GRAVOCAIN erwies sich als etwa 15% weniger toxisch als das entsprechende XYLOCAIN. Die bessere allgemeine Verträglichkeit des GRAVOCAINS vor dem XYLOCAIN zeigte sich auch deutlich bei der Beobachtung der Intoxikationserscheinungen an Mäusen. Bei XYLOCAIN-Anwendung waren sie stets

schwerer und anhaltender. Das GRAVOCAIN weist eine etwa doppelt so große absolute Toxizität auf wie das 2.5%ige NOVOCAIN. Nach Einführung des Begriffes der relativen Toxizität ist GRAVOCAIN infolge seiner wesentlich stärkeren Wirksamkeit nicht giftiger als NOVOCAIN. Die Fehlerabschätzung für die Ergebnisse der Toxizitätsprüfungen ergab Schwankungsbreiten von nur etwa 5%.

Der zweite Teil der Arbeit enthält zusätzlich noch eine Reihe von Betrachtungen: (1) die Abhängigkeit der Schmerzgröße von der Stärke von Stichreizen auf die Haut bei normaler Sensibilität; (2) die Bedeutung von Wasserstoffionenkonzentration und osmotischen Verhältnissen für die lokale Verträglichkeit; (3) der Einfluß vasokonstriktorischer Zusätze auf die Giftigkeit anästhetischer Lösungen; (4) die Abhängigkeit der Toxizität von der Konzentration der Lösung und (5) eine Stellungnahme zum Begriff der relativen Toxizität.

Als Einheitsmaximaldosis ist im Anschluß an die Toxizitätsprüfungen im Vergleich zu XYLOCAIN und NOVOCAIN für das GRAVOCAIN eine Menge von 0.5 g errechnet worden (20 ml der Handelslösung).

Der dritte Teil der Arbeit enthält die Ergebnisse der klinischen Prüfungen des GRAVOCAINS an insgesamt 850 Patienten (583 glatte Zahnextraktionen, 110 kieferchirurgische Eingriffe der ambulanten Praxis und 114 vorbereitende prothetische und pulpenchirurgische Maßnahmen).

GRAVOCAIN bewies bei dieser Prüfung seine ausgezeichnete klinische Verträglichkeit, auch bei bestehenden Allgemeinerkrankungen. Es war in allen Fällen frei von lokalen Reizerscheinungen und machte keine Allergien. Nach einer sehr kurzen Latenzzeit von nur knapp 2 Min. erreichte GRAVOCAIN in schnellem Anstieg sein Wirkungsmaximum. Die Tiefenwirkung des GRAVOCAINS gestattet auch die schmerzlose Durchführung bekannt schmerzhafter Eingriffe. Wegen seiner hohen lokalanästhetischen Spezifität ist GRAVOCAIN sehr sparsam im Verbrauch und kann aus diesem Grunde auch als sehr wirtschaftlich bezeichnet werden.

Tabelle Nr. 1

pH-Werte der W 8981-Prüflösungen -- als Carpulenlösungen
(gemittelt über je drei Carpulen)

P r ä p a r a t	pH -Wert (gemessen)	Δ	Δ^2	mittlere Abweichung σ	Mittel- wert
W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin	3.01	-0.12	0.0144	$\sum \Delta^2 = 1098 \cdot 10^{-4}$ $n-1 = 2$ $\sigma = \pm \sqrt{546} \cdot 10^{-2}$	
	2.98	-0.15	0.0225		
	3.40	+0.27	0.0729		
	M = 9.39:3 = 3.13	-0.27 +0.27	$\sum \Delta^2 =$ 0.1098	$\sigma = \pm 0.23$	3.13 $\pm$ 0.23
W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin +10.0 mg% W 7021	3.20	+0.10	0.0100	$\sum \Delta^2 = 152 \cdot 10^{-4}$ $n-1 = 2$ $\sigma = \pm \sqrt{76} \cdot 10^{-2}$	
	3.06	-0.04	0.0016		
	3.04	-0.06	0.0036		
	M = 9.30:3 = 3.10	-0.10 +0.10	$\sum \Delta^2 =$ 0.0152	$\sigma = \pm 0.09$	3.10 $\pm$ 0.09
W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin	3.17	-0.03	0.0009	$\sum \Delta^2 = 893 \cdot 10^{-4}$ $n-1 = 2$ $\sigma = \pm \sqrt{457} \cdot 10^{-2}$	
	3.42	+0.22	0.0484		
	3.00	-0.20	0.0400		
	M = 9.59:3 = 3.20	-0.23 +0.22	$\sum \Delta^2 =$ 0.0893	$\sigma = \pm 0.21$	3.20 $\pm$ 0.21
W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% W 7021	3.41	-0.07	0.0049	$\sum \Delta^2 = 758 \cdot 10^{-4}$ $n-1 = 2$ $\sigma = \pm \sqrt{379} \cdot 10^{-2}$	
	3.12	+0.22	0.0484		
	3.49	-0.15	0.0225		
	M = 10.02:3 = 3.34	-0.22 +0.22	$\sum \Delta^2 =$ 0.0758	$\sigma = \pm 0.19$	3.34 $\pm$ 0.19

Berechnungsformel für die mittlere Abweichung siehe Tabelle Nr. 2!

Tabelle Nr. 2

pH-Wert des GRAVOCAINS -- als Flaschenlösung
(gemittelt über sechs Flaschen)

P r ä p a r a t	Flasche Nr.	pH -Wert (gemessen)	Δ	Δ^2	mittlere Abweichung	Mittelwert
GRAVOCAIN, 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL	1	4.0	+0.1	0.01	$= \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n-1}}$ $= \pm \sqrt{\frac{0.30}{5}}$ $= \pm 0.2$	
	2	3.5	-0.4	0.16		
	3	4.0	+0.1	0.01		
	4	3.7	-0.2	0.04		
	5	4.1	+0.2	0.04		
	6	4.1	+0.2	0.04		
		M=23.4 :6 = 3.9	-0.6 +0.6	$\sum \Delta^2 =$ 0.30		pH-Wert f. GRAVOCAIN 3.9 $\pm$ 0.2

Anm.: Die Flaschen Nr. 2 und Nr. 4 waren bereits 4 - 6 Wochen länger in unserem Besitz und zudem schon angebrochen. Ob es sich hier bei den niedrigen pH-Werten um eine echte Alterungserscheinung (SAUERWEIN -2-) infolge Lagerung und Luftzutritt (CO_2 !) handelt oder ob die Lösungen einer anderen Charge der Produktion entstammten lässt sich kaum entscheiden.

Tabelle Nr. 3

Die Schmerzgrösse in Abhängigkeit von der Belastung der Haut bei
normaler Sensibilität

Belastungs- stufe Lfd. Nr.	Belastung (g)	Datum 20. 4. 57., 15 h		Datum 21. 4. 57., 14 h		"mittlerer Schmerzwert"
		Arm		Arm		
		RECHTS	LINKS	RECHTS	LINKS	
1	25	-----	(+)-----	(+)-----	-----	0.10
2	30	(+)-----	(+ +)-----	++(+ + +)	(+ + +) --	0.65
3	35	+(+ + +) --	+(+ + +) --	++(+ + +)	+(+ + +) --	1.10
4	40	(+ +) -----	++(+ +) -----	(+ + +) --	+(+ + +)	0.85
5	50	+++ --	+++ (+ +)	++(+ + +)	+(+ + +)	1.35
6	60	+++ (+ +)	+++ (+ +)	+++ (+ +)	++(+ + +)	1.60
7	70	+++ (+) --	++++ (+)	++++ (+)	++(+ + +)	1.60
8	80	+++++	+++++	+++++	++(+ + +)	1.85
9	100	+++++	++++ (+)	++++ (+)	+++++	1.90

Es bedeuten: + = sehr starker Schmerz
(+) = mässiger Schmerz
- = lediglich Berührungsempfindung (Druck, kein Schmerz)

Bewertung: + = 2; (+) = 1; - = 0.

Anmerkung: In der Angabe der Belastung ist das Gewicht von Nadel und Nadelhalter (etwa 20 g) mit einbegriffen!

Zeichenerklärung zu den Tabellen 4 bis 6:

Die Zahlen in der Spalte "Wkg" (=Wirkung) von 1 bis 9 stellen keine "mittleren Schmerzwerte" dar, sondern Bewertungen des jeweiligen Grades der Unempfindlichmachung; im einzelnen bedeuten:

- 1 = tiefe, dauerhafte Anästhesie
- 2 = tiefe Anästhesie
- 3 = deutliche Anästhesie
- 4 = Anästhesie
- 5 = deutliche Hypästhesie bis Anästhesie
- 6 = Hypästhesie
- 7 = geringe Hypästhesie
- 8 = undeutliche
- 9 = praktisch normale Sensibilität
- 10 = normale Sensibilität

Die Bedeutung der Zeichen +, (+) und - ist bei diesen Tabellen geringfügig anders aufzufassen, und zwar bedeuten hier:

- + = ausgesprochen starker Schmerz
- (+) = gewisser, jedoch stumpfer Schmerz (Nadelspitze wird nicht als spitz empfunden)
- = lediglich Druckempfindung, kein Schmerz
- = auch die Berührungsempfindung ist im wesentlichen aufgehoben.

Tabelle Nr. 4

Die Abhängigkeit der Schmerzgrösse von der Konzentration

Präparat: 2% XYLOCAIN + 1 : 80 000 EPINEPHRIN (Angabe des Herstellers)

Verd.-Grad der Gebrauchs- lösung	Konzentr. (%)	Bel. (g)	1.Vers.pers		2.Vers.-pers		3.Vers.pers		Zeitablauf (min) bis zur Belastung.
			Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	
1 : 1	2.0	100	—	1	—	1	—	1	30
1 : 10	0.2	100	—	1	—	1	—	1	10
1 : 100	0.02	100	—	1	—	1	—	1	10
1 : 200	0.01	50 100	— —	1 2	— (+)	2 3	— —	1 2	10 10
1 : 500	0.004	50 50 80 80	(++) (+) (++) (++)	4 3 4 5	(+++) (++) (+++) (++++)	5 4 5 6	— (+) — (++)	2 3 2 4	1 3 5 10
1 : 1 000	0.002	50 100 100	(+++) (++) (+++)	5 4 7	(++++) (++++) (+++)	6 6 7	(+) (+++) (+++)	3 5 5	1 5 10
1 : 2 000	0.001	50 50 50 100 100	+++ ++ +++ ++++ ++++	8 7 9 9 10	++ +++ +++ ++++ ++++	7 8 9 10 10	++++ ++ ++ + +++	7 7 7 7 8	2 5 10 2 5
1 : 5 000	0.000 4	100 100	+++ +++	9 9	+++ ++++	9 10	++ ++++	7 9	2 5
1 : 10 000	0.000 2	100	++++	9	+++	8	++++	10	2
1 : 50 000	0.000 04	100	++++	10	++++	10	++++	9	2

Tabelle Nr. 5

Die Abhängigkeit der Schmerzgrösse von der Konzentration

Präparat: 2% NOVOCAIN "E" + 5 mg% SUPRARENIN

Verd.-Grad der Gebrauchs- lösung	Konzentr. (%)	Bel. (g)	1.Vers.pers		2.Vers.pers		3.Vers.pers		Zeitablauf (min) bis zur Belastung.
			Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	
1 : 1	2.0	100	—	1	—	1	—	1	30
1 : 10	0.2	50 100	(++) (+)	4 3	— (++)	2 4	— —	2 2	10 15
1 : 100	0.02	50 100	(+++) (++)	5 7	(++++) (+)	6 5	-(+) (++)	4 4	8 10
1 : 200	0.01	50 100	(++++) ++	6 7	+(+) ++	7 7	+(+) (++)	5 6	8 10
1 : 500	0.004	50 100	++ +++	8 9	++ +++	7 8	+(+) +++	7 7	2 5
1 : 1000	0.002	50 100	++++ ++++	9 10	++++ ++++	10 9	++ +++	8 8	2 5
1 : 2000	0.001	100	++++	10	++++	10	++++	9	2

Tabelle Nr. 6

Die Abhängigkeit der Schmerzgrösse von der Konzentration

Präparat: 2.5% GRAVOCAIN + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% LOVADIL

Verd.-Grad der Gebrauchs- lösung	Konzentr. (%)	Bel. (g)	1.Vers.pers		2.Vers.pers		3.Vers.pers		Zeitsablauf (min) bis zur Belastung.
			Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	Reiz- erfolg	Wkg	
1 : 1	2.5	100	—	1	—	1	—	1	30
1 : 10	0.25	100	—	1	—	1	—	1	10
1 : 100	0.025	50 100	(+++)-- ++(+)--	5 5	(+)-- (+)--	3 4	-- -(+)--	2 3	10 10
1 : 200	0.0125	100	(++++)	6	(++++)-	6	-----	5	10
1 : 500	0.005	50 100 100	(++++)- +++(+)- ++++(+)	6 8 9	(++++) ++(+)- +++++	6 7 10	(++)-- ++(++)- ++(+)-	4 6 6	2 5 10
1 : 1 000	0.0025	50 100 100	++(++) ++++ +++++	7 8 10	+++(+)- ++++(+) +++++	8 9 10	++(++)- ++(++)- ++(++)	7 7 8	2 5 10
1 : 2 000	0.00125	50 50 100 100	++++- ++++ +++(+) ++++(+)	8 10 8 9	+++(+) ++++(+) ++++ +++++	8 9 8 10	++(++) ++++ ++(++)- ++++(+)	7 8 7 9	1 5 3 7
1 : 5 000	0.0005	50 100	++++ ++++(+)	10 9	++++(+) +++++	9 10	+++(+) ++++	8 10	2 5
1 : 10000	0.00025	100	++++	10	+++(+)	8	++++(+)	9	2
1 : 50000	0.00005	100	++++	10	++++	10	++++	10	2

Tabelle Nr. 7

Die eben noch wirksamen Grenzkonzentrationen

von XYLOCAIN, NOVOCAIN und GRAVOCAIN

Präparat	eben noch wirksame GRENZKONZENTRATION		
	Versuchsperson 1	Versuchsperson 2	Versuchsperson 3
XYLOCAIN	1 : 2 000	1 : 2 000	1 : 5 000
NOVOCAIN	1 : 500	1 : 500	1 : 1 000
GRAVOCAIN	1 : 1 000	1 : 1 000	1 : 2 000

Tabelle Nr. 8

Verhältnis der Grenzkonzentrationen der drei Präparate zueinander
(NOVOCAIN = 1 : 1).

Versuchsperson	P r ä p a r a t		
	XYLOCAIN	NOVOCAIN	GRAVOCAIN
VP 1	1 : 4	1 : 1	1 : 2
VP 2	1 : 4	1 : 1	1 : 2
VP 3	1 : 5	1 : 1	1 : 2

Tabelle Nr. 9

"Mittlere Schmerzwerte" in Abhängigkeit von der Konzentration
für XYLOCAIN, NOVOCAIN und GRAVOCAIN

Konzentration	" S c h m e r z z a h l e n "											
	VP1	VP2	VP3	Mittel	VP1	VP2	VP3	Mittel	VP1	VP2	VP3	Mittel
	X Y L O C A I N				N O V O C A I N				G R A V O C A I N			
1 : 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 : 10	0	0	0	0	1	2	0	1.0	0	0	0	0
1 : 100	0	0	0	0	4	3	2	3.0	3	2	1	2.0
1 : 200	0	1	0	0.3	6	7	4	5.7	5	4	2	3.7
1 : 500	3	4	2	3.0	9	8	7	8.0	9	10	5	8.0
1 : 1 000	5	6	3	4.7	10	9	8	9.0	10	10	8	9.3
1 : 2 000	10	10	8	9.3	10	10	9	9.7	9	10	9	9.3
1 : 5 000	8	10	9	9.0					9	10	10	9.7
1 : 10 000	9	8	10	9.0					10	8	9	9.0
1 : 50 000	10	10	9	9.7					10	10	10	10.0

Zusammensetzung der Präparate wie in den Tabellen 4 bis 6 angegeben.

Tabelle Nr. 10

Latenzzeit, Dauer und Ausdehnung der Anästhesie

P r ä p a r a t				Latenzzeit	Ausdehnung	Anästhesiedauer
XYLOCAIN, 2.0%	+ 1 : 30 000	EPINEPHRIN		1 - 2	2 1 T 1 2	30 Min.
NOVOCAIN, 2.0%	+ 5.0 mg%	SUPRARENIN		5 - 6	1 T 1	35 Min.
GRAVOCAIN, 2.5%	+ 1.25 mg%	Adrenalin				
	+ 5.0 mg%	LOVADIL		1 - 2	2 1 T 1 2	30 Min.
W 8981, 1.28%	+ 2.0 mg%	Adrenalin		2 - 3	2 1 T 1 2	25 Min.
W 8981, 1.28%	+ 2.0 mg%	Adrenalin				
	+ 10.0 mg%	W 7021		2 - 3	2 1 T 1 2	30 Min.
W 8981, 2.56%	+ 1.25 mg%	Adrenalin		2	2 1 T 1 2	35 Min.
W 8981, 2.56%	+ 1.25 mg%	Adrenalin				
	+ 5.0 mg%	W 7021		1 - 2	2 1 T 1 2	40 Min.

Tabelle Nr. 11

Ausdehnung und Dauer von Anästhesie und Anämie für

XYLOCAIN,	2.0% +	1 : 80 000	EPINEPHRIN
NOVOCAIN,	2.0% +	5.0 mg%	SUPRARENIN
GRAVOCAIN,	2.5% +	1.25 mg%	Adrenalin
	+	5.0 mg%	LOVADIL

Zeit (Min.)	X Y L O C A I N		N O V O C A I N		G R A V O C A I N	
	Ausdehnung in qcm		Ausdehnung in qcm		Ausdehnung in qcm	
	Anästhesie	Anämie	Anästhesie	Anämie	Anästhesie	Anämie
5	5.2	5.8	3.9	4.5	4.8	5.4
10	6.1	6.6	5.1	6.3	5.9	6.3
15	6.3	6.9	5.7	8.1	6.7	6.9
20	5.8	7.4	6.2	8.9	6.4	6.5
30	5.6	7.4	6.8	9.4	6.1	6.4
40	5.3	6.8	7.1	9.9	5.8	6.1
50	4.9	5.9	6.6	9.6	5.6	5.8
60	4.4	5.2	5.7	9.2	5.0	5.5
70	4.1	4.7	5.2	8.9	4.7	5.1
80	3.9	4.3	4.9	8.4	4.2	4.6
90	3.4	4.1	4.7	7.9	3.8	4.2
100	3.2	4.0	4.6	7.6	3.3	3.6
110	2.7	3.6	4.6	7.4	2.6	3.4
120	2.5	3.2	4.5	7.1	2.1	2.5
150	1.8	2.4	3.5	5.8	1.2	2.0
180	1.6	2.1	2.0	4.1	1.0	1.7
210	1.6	1.8	1.3	3.4	0.7	1.3
240	1.5	1.6	0.8	2.6	0.5	1.1
300	0.7	0.7	---	1.7	0.4	0.5
360	0.4	SpH 0.5		SpH 1.2	0.2	0.3
420	---	0.7 ---		1.0 0.5		
480		0.3		1.3		
540		0.1		1.2		
600		---		1.2		
660				0.8		

SpH = reaktive Hyperämie.

Tabelle Nr. 12

Dauer und Ausdehnung von Anästhesie und Anämie

Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Untersucher	Einges. Vers.- Pers.	X Y L O C A I N				N O V O C A I N			
		Anaesthesia		Anaemie		Anaesthesia		Anaemie	
		Dauer (min)	Ausd. (qcm)	Dauer (min)	Ausd. (qcm)	Dauer (min)	Ausd. (qcm)	Dauer (min)	Ausd. (qcm)
HARNISCH	20					300	6.0	11.500	
KÖTZ	1	270	4.6	300	5.1	230	6.5	390	8.9
eigene Unt.	5	400	6.3	420	7.4	250	7.1	460	9.9

Zusammensetzung der Präparate wie in der Tabelle Nr. 11 angegeben.

Tabelle Nr. 13

Wasserstoffionenkonzentration und Injektionsempfindung

Präparate	Anzahl d. Proben	mittl. pH-Wert	Injektionsempfindung
XYLESTHESIN "S", 2% + 2 mg% L-NOR-EPINEPHRIN + 2 mg% L-EPINEPHRIN	4	5.8	kein Schmerz, leichtes Kältegefühl
NOVOCAIN "E", 2% + 5 mg% SUPRARENIN	6	4.9	keine Injektionsempfindung
XYLOCAIN, 2% + 1 : 80 oooEPINEPHRIN	9	4.5	kein Schmerz, starkes Jucken
OXYPROCAIN FORTE, 2% + NNH	2	3.4	keine Injektionsempfindung
GRAVOCAIN FORTE, 2% + 1,25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL	7	3.9	heftiger Brennschmerz
W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% W 7021	3	3.3	starker Brennschmerz
W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin	3	3.2	starker Brennschmerz
W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin + 10.0 mg% W 7021	3	3.1	Brennschmerz, stärker als bei 2.56%igen Lösungen
W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin	3	3.1	Brennschmerz, stärker als bei 2.56%igen Lösungen
GRAVOCAIN "G", 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL	5		mässiger Brennschmerz
GRAVOCAIN "GA", 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL	5		minimaler Brennschmerz, Jucken

Anmerkung: bei den beiden letztangeführten Präparaten, die uns später erst zur Verfügung gestellt wurden, haben wir den pH-Wert nicht mehr gemessen.

Tabelle Nr. 14

(1) 1.28% W 8981 + 1 : 50 000 Adrenalin

Geschlecht der Tiere:
Anzahl der Tiere in einer Gruppe:
Durchschnittsgewicht der Tiere:
Dosierungsanstieg:

männlich
5
18.6 g
1 : 1.1

Datum: 12.2.1957

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel.Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.202	17	0.27	5	0	-	-
		17	0.27				
		18	0.28				
		23	0.36				
		21	0.33				
2	0.224	19	0.33	3	2	2 : 15	13.3
		20	0.35				
		20	0.35				
		20	0.35				
		18	0.31				
3	0.246	16	0.31	5	0	2 : 12	16.7
		14	0.27				
		17	0.33				
		20	0.38				
		22	0.42				
4	0.270	20	0.42	2	3	5 : 10	50.0
		18	0.38				
		19	0.40				
		16	0.34				
		18	0.38				
5	0.297	20	0.46	3	2	7 : 10	70.0
		20	0.46				
		15	0.35				
		19	0.44				
		16	0.37				
6	0.327	18	0.46	0	5	1	100.0
		21	0.54				
		16	0.41				
		20	0.51				
		19	0.48				
7	0.360	18	0.51	0	5	1	100.0
		20	0.56				
		21	0.59				
		18	0.51				
		18	0.51				

Durchschnittsgew.: 652 : 35 = 18.6 g

Tabelle Nr. 15

(2) 1.28% W 8981 + 1 : 50 000 Adrenalin + 1 : 10 000 W 7021

Geschlecht der Tiere: männlich
 Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5
 Durchschnittsgewicht der Tiere: 22.0 g
 Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

4.2.1957 (Gr. 1+2)
 Datum: 29.1.1957 (Gr. 3-9)

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel. Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.184	17	0.24	5	0	-	-
		21	0.30				
		22	0.32				
		(19*)	(0.27)				
		17	0.24				
		20	0.29				
2	0.202	21	0.34	4	1	1 : 12	8.3
		24	0.38				
		24	0.38				
		18	0.29				
		25	0.40				
3	0.224	21	0.37	3	2	3 : 10	30.0
		26	0.46				
		20	0.35				
		22	0.39				
		18	0.32				
4	0.246	21	0.40	1	4	7 : 11	63.6
		22	0.42				
		24	0.46				
		24	0.46				
		22	0.42				
5	0.270	22	0.46	2	3	10 : 13	77.0
		20	0.42				
		23	0.49				
		26	0.55				
		25	0.53				
6	0.297	18	0.42	1	4	14 : 15	93.4
		20	0.46				
		24	0.56				
		25	0.58				
		22	0.51				
7	0.327	23	0.59	0	5	1	100.0
		22	0.56				
		25	0.64				
		23	0.59				
		25	0.64				
8	0.360	22	0.62	0	5	1	100.0
		24	0.68				
		18	0.51				
		24	0.68				
		20	0.56				
9	0.396	21	0.65	0	5	1	100.0
		20	0.62				
		25	0.77				
		21	0.65				
		24	0.74				

Durchschnittsgew.: 991 : 45 = 22.0 g

*) Tod während der Injektion!

Tabelle Nr. 16

(3) 2.56 W 8981 + 1 : 80 000 Adrenalin

Geschlecht der Tiere: männlich
 Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5
 Durchschnittsgewicht der Tiere: 22.8 g
 Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

Datum: 5.2.1957

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel. Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	%
1	0.280	25	0.27	4	1	1 : 20	5.0
		25	0.27				
		21	0.23				
		19	0.21				
		24	0.26				
2	0.308	25	0.30	3	2	3 : 18	16.7
		20	0.24				
		22	0.26				
		25	0.30				
		25	0.36				
3	0.340	26	0.35	2	3	6 : 18	33.3
		25	0.33				
		25	0.33				
		20	0.27				
		23	0.31				
4	0.373	22	0.32	3	2	8 : 18	44.5
		21	0.31				
		21	0.31				
		23	0.34				
		22	0.32				
5	0.410	21	0.34	3	2	10 : 17	58.9
		22	0.35				
		22	0.35				
		23	0.37				
		21	0.34				
6	0.451	23	0.41	3	2	12 : 16	75.0
		24	0.43				
		22	0.39				
		24	0.43				
		26	0.46				
7	0.496	23	0.45	1	4	16 : 17	94.1
		24	0.47				
		21	0.41				
		24	0.47				
		24	0.47				

Durchschnittsgew.: 803 : 35 = 22.8 g

Tabelle Nr. 17

(4) 2.56% W 8981 + 1 : 80 000 Adrenalin + 1 : 20 000 W 7021

Geschlecht der Tiere: männlich
 Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5
 Durchschnittsgewicht der Tiere: 20.9 g
 Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

Datum: 15.2.1957 (Gr. 1, 2 u. 7)
 13.2.1957 (Gr. 3 - 6)

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel. Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.224	18	0.16	5	0	-	-
		18	0.16				
		18	0.16				
		21	0.18				
		21	0.18				
2	0.246	21	0.20	3	2	2 : 14	14.3
		19	0.18				
		24	0.23				
		24	0.23				
		22	0.21				
3	0.270	20	0.21	3	2	4 : 13	30.8
		18	0.19				
		20	0.21				
		17	0.18				
		21	0.22				
4	0.297	19	0.22	3	2	6 : 12	50.0
		18	0.21				
		18	0.21				
		22	0.25				
		20	0.24				
5	0.327	22	0.28	1	4	10 : 13	77.0
		21	0.27				
		18	0.23				
		20	0.25				
		19	0.24				
6	0.360	25	0.35	1	4	14 : 16	87.5
		27	0.38				
		20	0.28				
		25	0.35				
		20	0.28				
7	0.396	20	0.31	1	4	18 : 19	94.7
		25	0.39				
		25	0.39				
		19	0.29				
		16	0.40				

Durchschnittsgew.: $731 : 35 = 20.9 \text{ g}$

Tabelle Nr. 18

(5) 2.56% NOVOGAIN + 1 : 80 000 SUPRARENIN

Voruntersuchung (orientierender Versuch)

Lfd.Nr. der Gruppe	Dosis in mg/g	Reaktion (+ = Tod)
1	0.400	- - - -
2	0.500	+ - - -
3	0.600	+ + + -

Geschlecht der Tiere: männlich

Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5

20.2.1957 (Gr. 1 - 5) Durchschnittsgewicht der Tiere: 22.6 g

Datum: 23.2.1957 (Gr. 6 + 7) Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel. Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.500	25	0.49	5	0	-	-
		26	0.51				
		25	0.49				
		22	0.43				
		31	0.61				
2	0.550	29	0.62	4	1	1 : 16	6.3
		18	0.39				
		17	0.37				
		28	0.60				
		21	0.49				
3	0.605	24	0.57	4	1	2 : 13	15.4
		25	0.59				
		24	0.57				
		18	0.43				
		20	0.47				
4	0.666	21	0.55	3	2	4 : 11	36.4
		31	0.83				
		16	0.42				
		18	0.47				
		17	0.44				
5	0.732	22	0.63	2	3	7 : 11	63.6
		22	0.63				
		28	0.80				
		25	0.71				
		22	0.63				
6	0.805	23	0.72	2	3	10 : 12	83.3
		22	0.69				
		21	0.66				
		21	0.66				
		24	0.75				
7	0.886	22	0.77	0	5	1	100.0
		21	0.72				
		23	0.80				
		21	0.72				
		20	0.69				

Durchschnittsgewicht: $793 : 35 = 22.6 \text{ g}$

Tabelle Nr. 19

(6) 2% XYLOCAIN + 1 : 80 000 EPINEPHRIN

Geschlecht der Tiere: männlich
Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5
Durchschnittsgewicht der Tiere: 25.6 g
Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

Datum: 21. 2. 1957

Lfd.Nr. Gruppe	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel.Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	%
1	0.202	20	0.20	5	0	-	-
		23	0.23				
		22	0.22				
		21	0.21				
		24	0.24				
2	0.224	22	0.25	3	2	2 : 12	16.7
		20	0.22				
		39	0.44				
		31	0.35				
		20	0.22				
3	0.246	19	0.23	4	1	3 : 10	30.0
		24	0.30				
		29	0.35				
		28	0.34				
		29	0.35				
4	0.270	35	0.47	2	3	6 : 9	66.7
		20	0.27				
		27	0.36				
		20	0.27				
		25	0.35				
5	0.297	27	0.40	1	4	10 : 11	91.0
		25	0.37				
		21	0.31				
		21	0.31				
		28	0.41				
6	0.327	31	0.50	0	5	1	100.0
		24	0.39				
		27	0.44				
		28	0.46				
		30	0.49				
7	0.360	21	0.38	0	5	1	100.0
		23	0.41				
		21	0.38				
		25	0.45				
		29	0.52				

Durchschnittsgew.: 897 : 35 = 25.6 g

Tabelle Nr. 20

(7) 2.5% GRAVOCAIN + 1.25 mg% Adrenalin + 5 mg% LOVADIL

Geschlecht der Tiere: männlich
Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 10
Durchschnittsgewicht der Tiere: 19.6 g
Dosierungsanstieg: 1 : 1.092

Datum: 26.3.1957

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel.Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.213	19	0.16	9	1	1 : 46	2.2
		18	0.15				
		16	0.13'				
		16	0.13'				
		21	0.18				
		18	0.15				
		20	0.17				
		18	0.15				
		20	0.17				
		18	0.15				
2	0.231	20	0.18'	7	3	4 : 40	10.0
		23	0.21				
		17	0.15'				
		17	0.15'				
		17	0.15'				
		24	0.22				
		16	0.15				
		17	0.15'				
		20	0.18'				
		19	0.17'				
3	0.252	20	0.20	6	4	8 : 37	21.8
		18	0.18				
		19	0.19				
		25	0.25				
		21	0.21				
		19	0.19				
		19	0.19				
		20	0.20				
		24	0.24				
		20	0.20				
4	0.272	18	0.20	7	3	11 : 34	32.4
		20	0.22				
		19	0.21				
		23	0.25				
		19	0.21				
		20	0.22				
		24	0.26				
		18	0.20				
		22	0.25				
		19	0.21				

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite !

Anmerkung: der ' hinter einzelnen Mengenangaben in ml bedeutet, dass die genaue Menge zwischen der angegebenen und der nächstfolgenden Zahl steht, z.B.: 17' = 17.5 usw.

Tabelle Nr. 21

(8) 1.28% W 8981 + 1 : 50 000 Adrenalin

Geschlecht der Tiere: weiblich
 Anzahl der Tiere in einer Gruppe: 5
 Durchschnittsgewicht der Tiere: 24.1 g
 Dosierungsanstieg: 1 : 1.1

Datum: 28.1.1957

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel.Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.202	21	0.33	5	0	-	-
		22	0.35				
		20	0.31				
		26	0.43				
		19	0.30				
2	0.224	18	0.31	5	0	-	-
		18	0.31				
		21	0.37				
		22	0.38				
		22	0.39				
3	0.246	20	0.38	5	0	-	-
		23	0.44				
		20	0.38				
		21	0.40				
		20	0.38				
4	0.270	30	0.63	3	2	2 : 19	10.5
		20	0.42				
		21	0.44				
		26	0.55				
		20	0.42				
5	0.297	30	0.70	5	0	2 : 16	12.5
		25	0.58				
		23	0.53				
		19	0.44				
		21	0.49				
6	0.326	32	0.82	3	2	4 : 13	30.8
		31	0.79				
		30	0.76				
		26	0.66				
		32	0.82				
7	0.360	26	0.73	2	3	7 : 13	53.8
		29	0.82				
		29	0.82				
		31	0.87				
		27	0.76				
8	0.396	25	0.77	3	2	9 : 13	69.2
		23	0.71				
		31	0.96				
		20	0.62				
		24	0.74				
9	0.436	22	0.75	1	4	13 : 14	92.9
		20	0.68				
		30	1.02				
		25	0.85				
		25	0.85				

Durchschnittsgew.: 1068 : 45 = 24.1 g

Tabelle Nr. 22

(9) 2.56% W 8981 + 1 : 80 000 Adrenalin + 1 : 20 000 W 7021

Geschlecht der Tiere:

weiblich

Anzahl der Tiere in einer Gruppe:

5

Durchschnittsgewicht der Tiere:

26.8 g

Dosierungsanstieg:

1 : 1.1

Datum: 4.2.1957

Gruppe Lfd.Nr	Inj.-Menge (mg/g)	Gewicht (g)	Inj.-Menge (ml)	In einer Gruppe		Abgel. Mortalität	
				Überlebende	Tote	Verhältnis	(%)
1	0.326	28	0.36	5	0	-	-
		27	0.34				
		30	0.38				
		25	0.32				
		29	0.37				
2	0.360	26	0.37	2	3	3 : 16	18.8
		19	0.27				
		26	0.37				
		28	0.39				
		21	0.30				
3	0.398	30	0.47	3	2	5 : 15	33.3
		33	0.51				
		20	0.31				
		26	0.40				
		22	0.34				
4	0.436	25	0.43	1	4	9 : 17	52.9
		29	0.49				
		35	0.60				
		17	0.29				
		19	0.32				
5	0.480	30	0.56	3	2	11 : 18	61.2
		25	0.47				
		27	0.50				
		27	0.50				
		30	0.56				
6	0.528	29	0.60	3	2	13 : 17	76.5
		22	0.45				
		29	0.60				
		30	0.62				
		29	0.60				
7	0.581	28	0.64	1	4	17 : 18	94.4
		33	0.75				
		26	0.59				
		31	0.70				
		26	0.59				

Durchschnittsgew.: $937 : 35 = 26.8 \text{ g}$

Tabelle Nr. 23

Die mittleren letalen Dosen der untersuchten Präparate

Lfd. Nr.	Präparat	Tier-Geschl.	DL 50	Tiere pro Vers.	dopp.mittl. Abweichung	Streuung in %
1	W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin	m	0.27	35		
2	W 8981, 1.28% + 2.0 mg% Adrenalin +10.0 mg% W 7021	m	0.24	45		
3	W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin	m	0.39	35		
4	W 8981, 2.56% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% W 7021	m	0.30	35		
5	NOVOCAIN, 2.56% + 1.25 mg% SUPRARENIN	m	0.70	35	+ - 0.04	5.7 %
6	XYLOCAIN, 2.0% + 1 : 80000 EPINEPHR	m	0.26	35	+ - 0.01	3.9 %
7	GRAVOCAIN, 2.5% + 1.25 mg% Adrenalin + 5.0 mg% LOVADIL	m	0.30	90	+ - 0.01	4.6 %
8	wie Lfd.Nr. 1	m	0.36	45		
9	wie Lfd.Nr. 4	m	0.44	35		

Tabelle Nr. 24

Die Intoxikationserscheinungen an weissen Mäusen nach s.c.-Injektion

Lokalanästhetika

(geordnet nach der Schwere der Vergiftungserscheinungen)

Stadium	Intoxikationserscheinungen
0	keine (munter, gesund, fresslustig usw.)
I	leichte Apathie, "Angeschlagenheit", Verstörtheit
II	Umfallen in Seitenlage, geringfügige Lähmungen
III	Krämpfe, Umherschneilen im Käfig, grössere Lähmungen
IV	ausgedehnte Allgemeinlähmung, Tachypnoe
V	Koma; stossweise schwere Atmung, sehr schwere Lähmung
VI	Exitus letalis

Im allgemeinen tritt, je nach Dosierung, ziemlich schnell ein bestimmtes Stadium der Vergiftung ein (oft unter Überspringen der Zwischenstufen). Die Erholung erfolgt stets über die Erscheinungen der geringeren Vergiftungsgrade. Stadium V oder IV (in seltenen Fällen auch III) können direkt zum Exitus führen.

DIAGRAMM 1

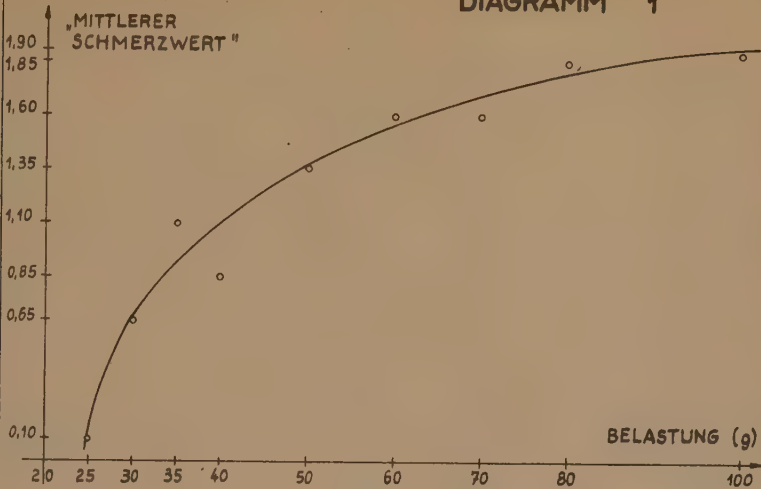


DIAGRAMM 2

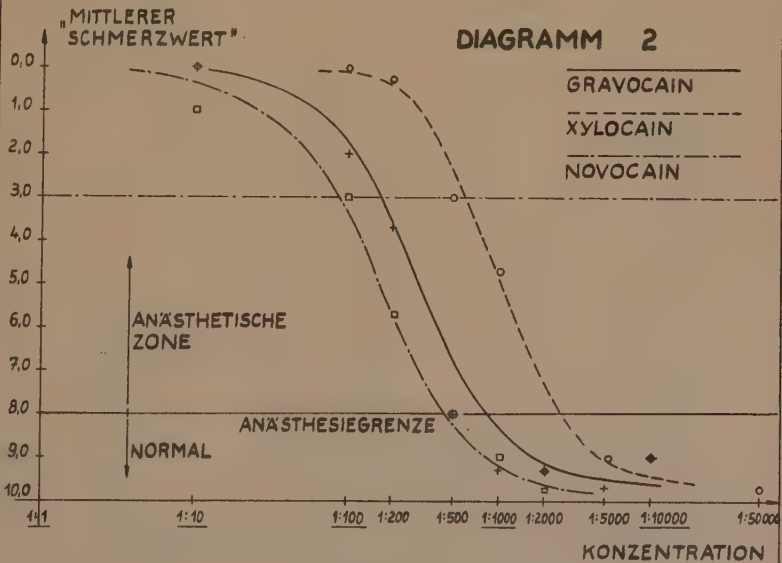


DIAGRAMM 3

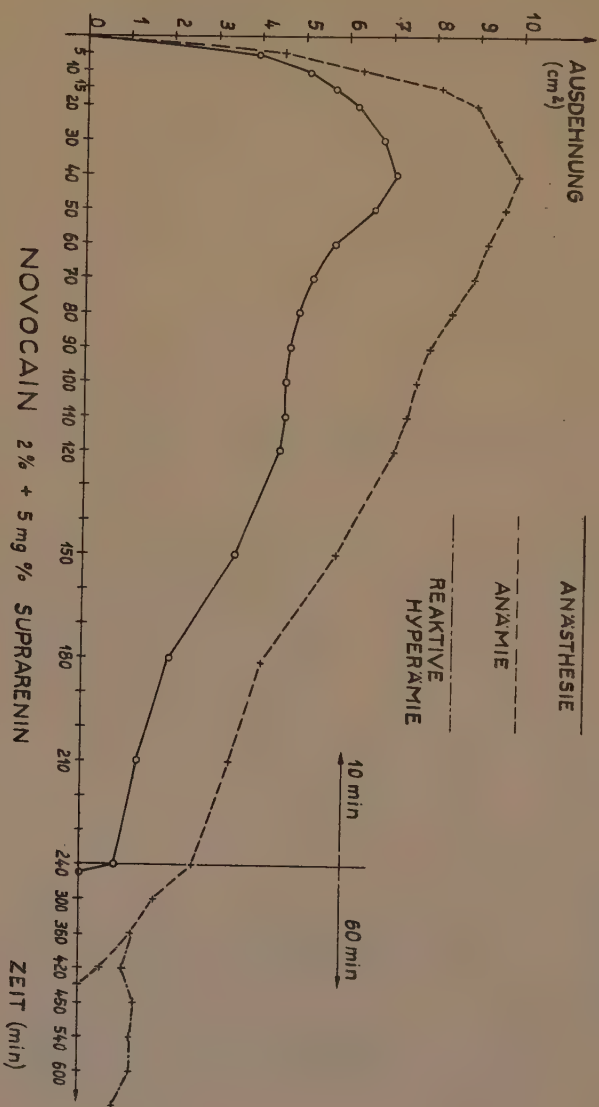


DIAGRAMM 4

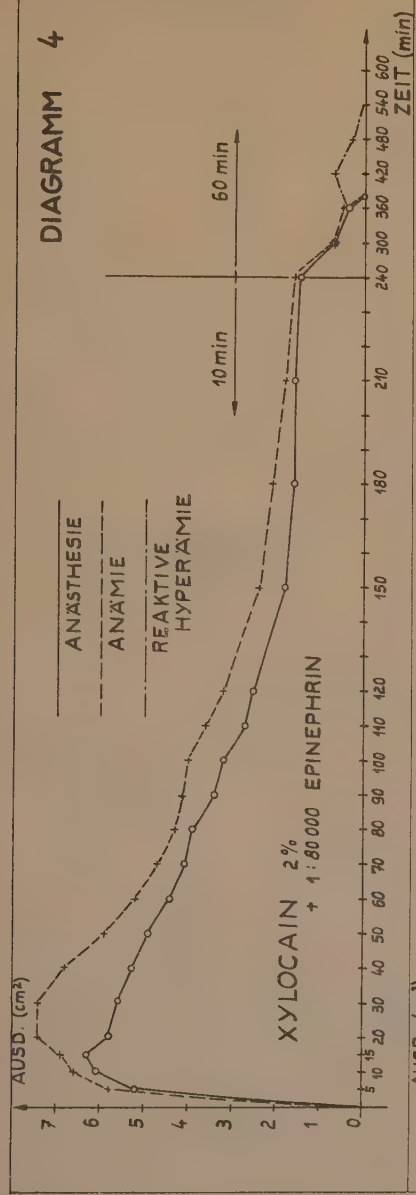
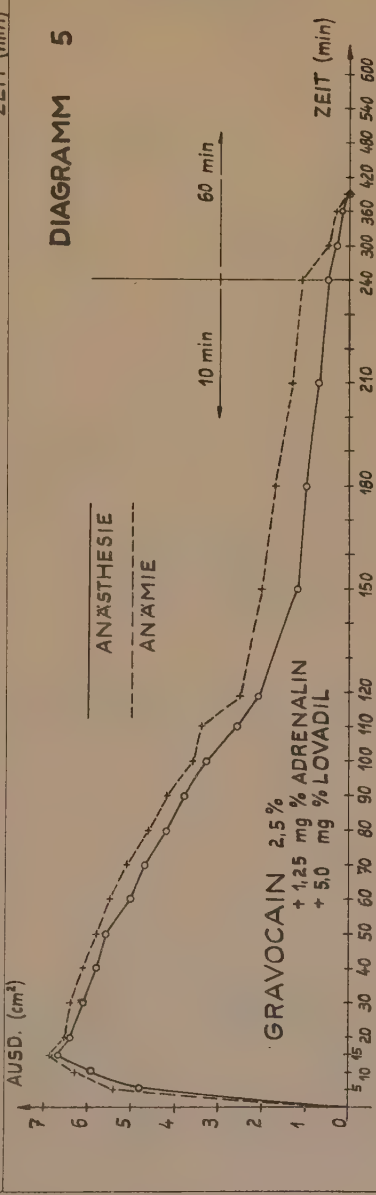
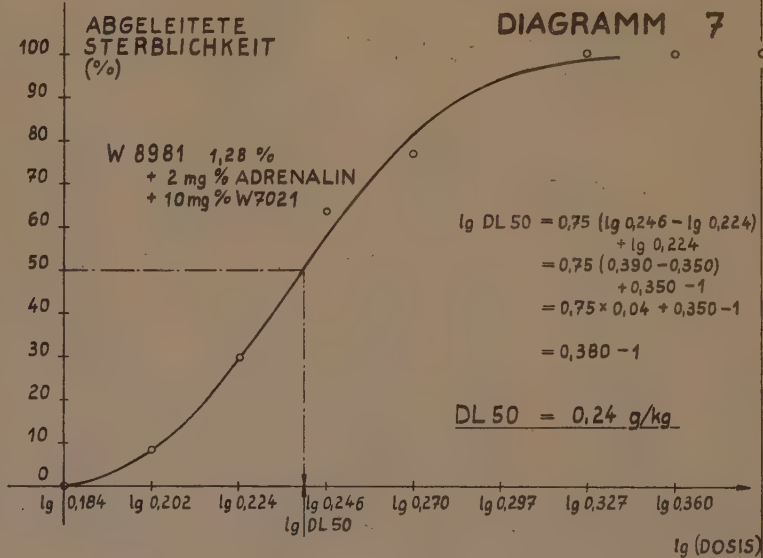
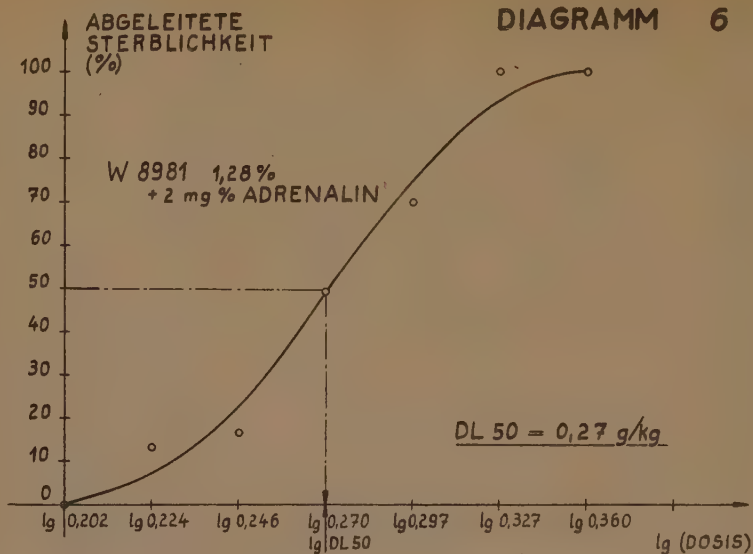


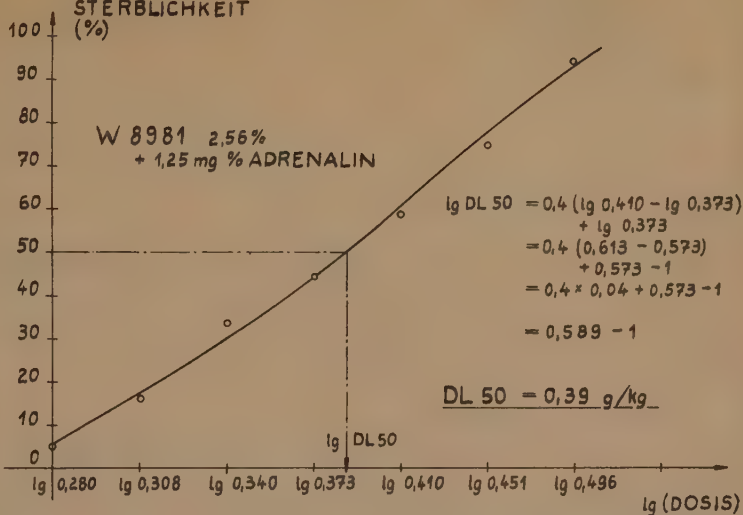
DIAGRAMM 5





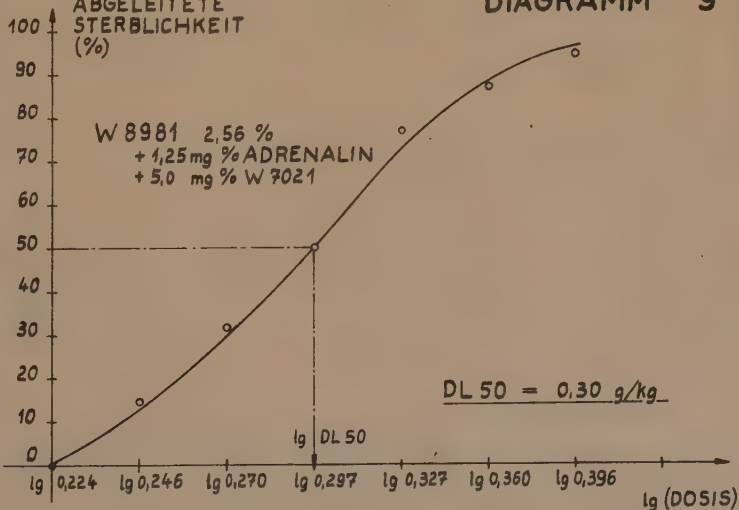
ABGELEITETE
STERBLICHKEIT
(%)

DIAGRAMM 8



ABGELEITETE
STERBLICHKEIT
(%)

DIAGRAMM 9



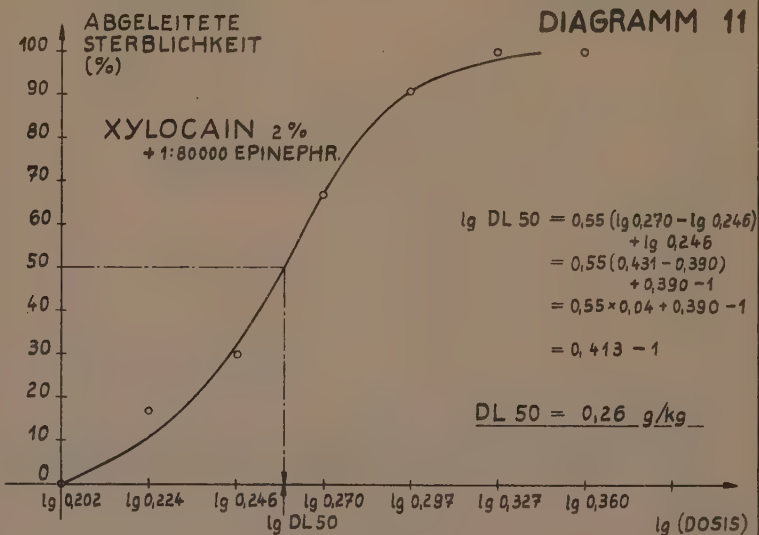
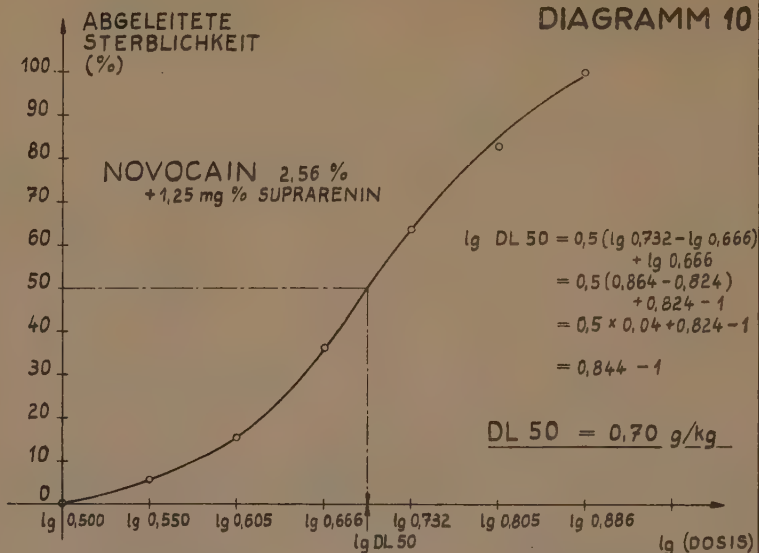
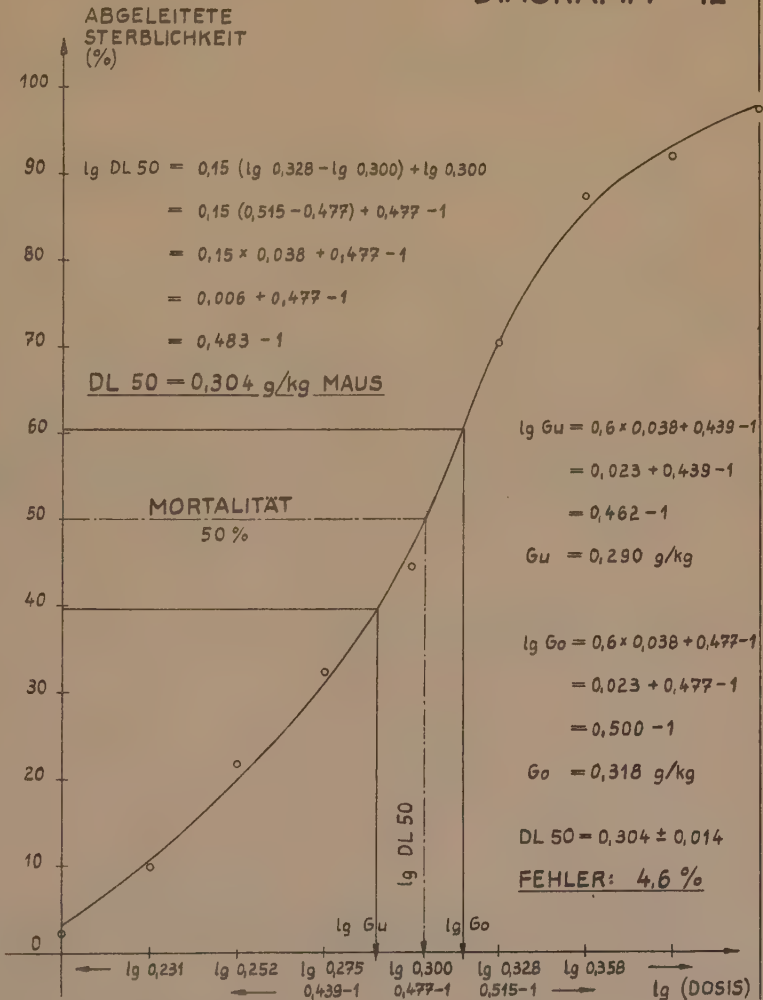
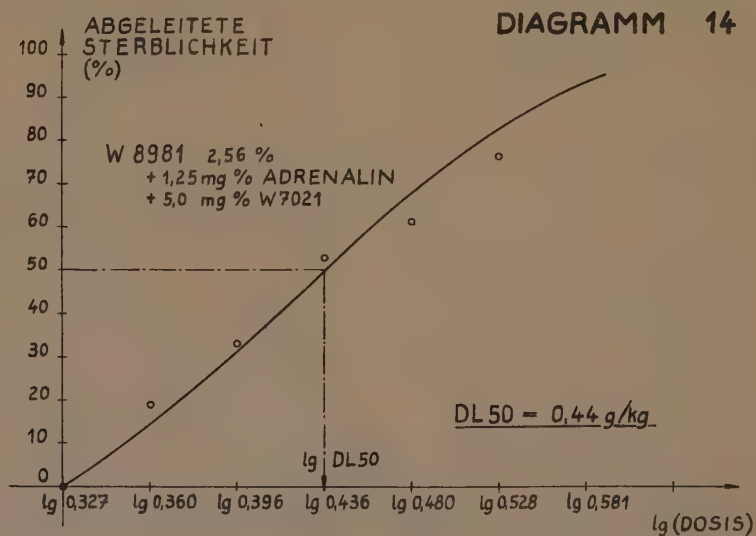
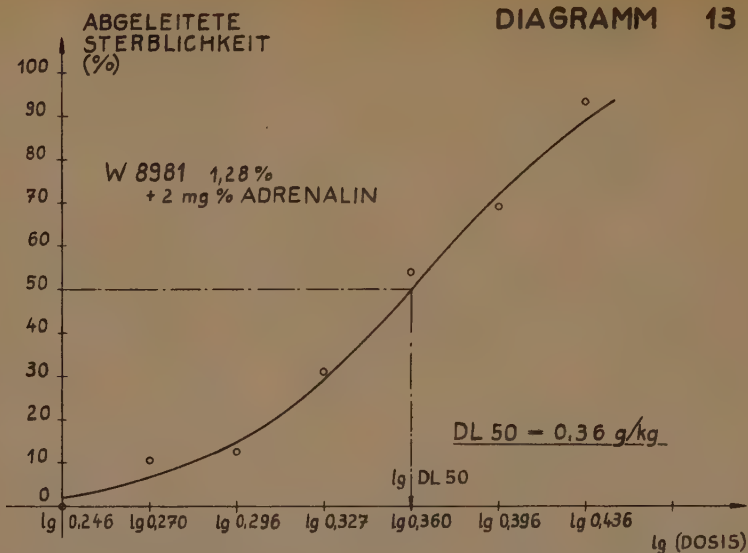


DIAGRAMM 12



GRAVOCAIN 2,5 % + 1,25 mg % ADRENALIN
+ 5,0 mg % LOVADIL



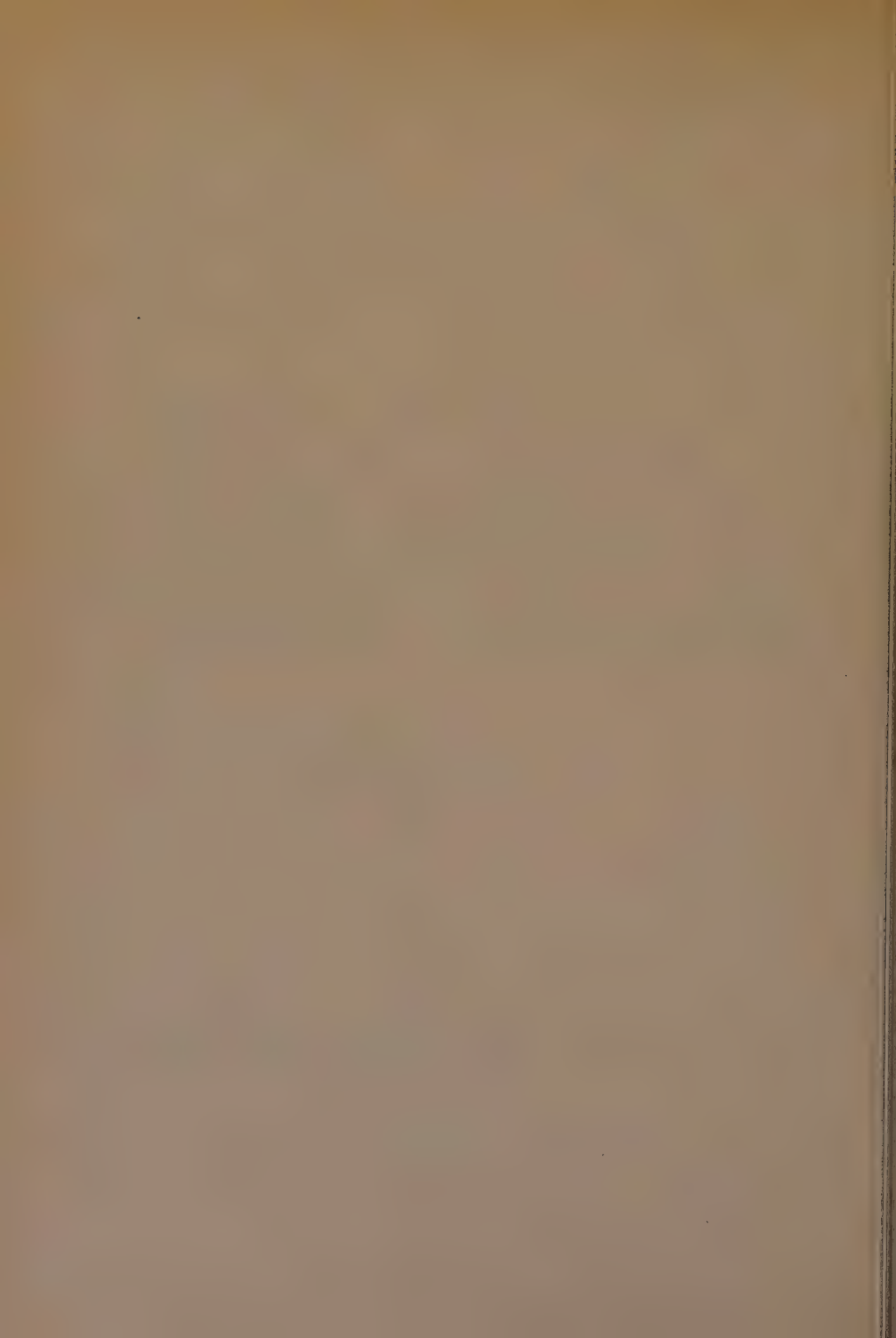
Es ist mir ein besonderes Anliegen, meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. Dr. Martin Herrmann,

für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Dissertation zu danken.

Herrn Oberarzt Dr. Hein Böhmer

danke ich für seine umsichtigen Ratschläge und Hinweise, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglichten.



LEBENS LAUF

Am 18. Oktober 1926 wurde ich, Hannelore Sobanski-Breuer, als Tochter des Zahnarztes Carl Breuer und seiner Ehefrau Eleonore, geb. Scheuren, in Witten an der Ruhr geboren. Ich bin evangelischen Bekenntnisses.

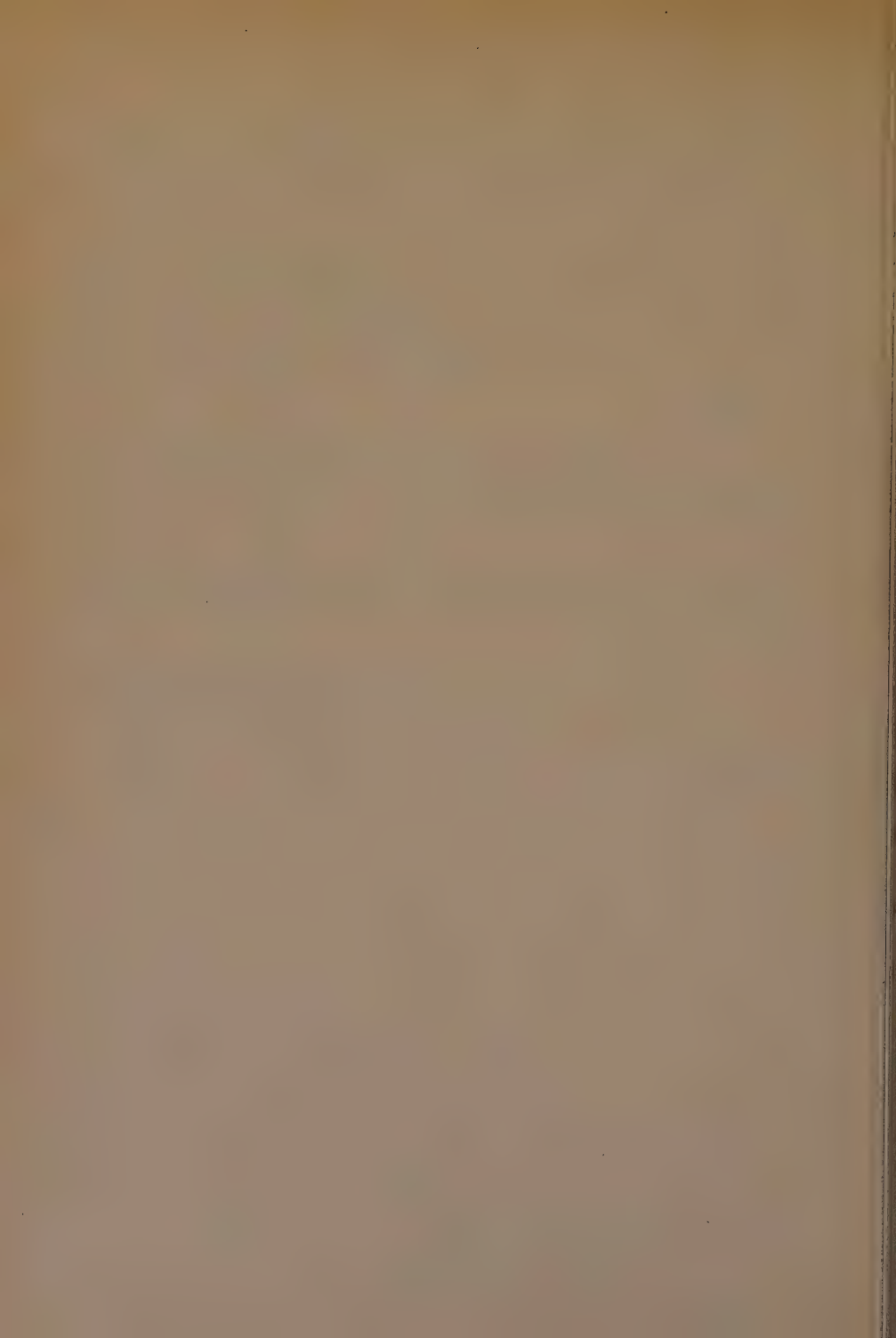
Nach 5 Grundschuljahren besuchte ich die Oberschule für Mädchen in Witten. Die Schulzeit wurde 1945 nach Kriegsende für ein Jahr unterbrochen. Während dieser Zeit war ich in der väterlichen Praxis als Sprechstundenhilfe tätig. Vom 1. September 1946 bis zum 14. Mai 1947 nahm ich an einem Förderkursus teil und legte am 16. Juli 1947 die Reifeprüfung an der Oberschule für Mädchen ab.

Am 11. März 1950 beendete ich eine dreijährige dentistische Lehrzeit mit der Dentistenassistentenprüfung in Dortmund. Bis November 1952 arbeitete ich im zahntechnischen Labor.

Im Wintersemester 1952/53 ließ ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikulieren, wo ich am 19. 12. 1956 meine Bestallung als Zahnärztin erhielt.

Seit dem 1. Januar 1957 bin ich in der väterlichen Praxis als Assistentin tätig.

Am 23-12-1958 heiratete ich den Kandidaten der Zahnheilkunde Ulrich Sobanski.



GESAMTHERSTELLUNG:
DIT TERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

